EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DR CASTAIGNE

JANVIER 1907

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120
—
1907

TITRES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Docteur en médecine (1900).
Moniteur d'anatomie pathologique (1897-1900).
Chef de laboratoire de la Faculté de médecine à l'hôpital Beaujon (1900-1907).
Admissibilité à l'agrégation (1904).

TITRES ET FONCTIONS HOSPITALIÈRES

Externe des hôpitaux (1895).
Interne des hôpitaux (1896) (lauréat du concours).
Interne médaille d'or (1900).

RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de médecine de Bordeaux (premier prix de fin d'année 1891).

Lauréat de la Faculté de médecine de Paris :

Prix Saintour 1898. Sujet proposé : Des Urémies Lentes.
Récompenses pour le prix Saintour 1899. Sujet proposé : Insuffisance hépatique.
Médaille d'argent (thèse, 1900).

Lauréat de l'Assistance publique :

Concours de l'Internat.
Concours de la Médaille d'or.

Lauréat de l'Académie de Médecine :

Mentions pour les prix Bourceret et Campbell-Dupierris (1902).
Prix Godard (1906). Prix Campbell-Dupierris (1906).

ENSEIGNEMENT

Conférences d'anatomie pathologique à la Faculté de Médecine (1897-1900).
Conférences sur les maladies du sang à l'hôpital Cochin (1901).
Conférences de pathologie interne à l'hôpital Saint-Antoine (1906).
Conférences cliniques et anatomo-pathologiques dans le service de clinique de l'hôpital Beaujon (1900-1904).

Membre titulaire de la Société anatomique.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. Cancer de la partie supérieure du duodénum. *Bull. Soc. Anatomique*, 1896, p. 756.
2. Sur un cas de cirrhose de Laënnec ayant évolué pendant vingt cinq ans. *Bull. Soc. Anatomique*, janvier 1897, p. 97.
3. Tubercule volumineux développé en pleine substance cérébrale et occupant la région des noyaux gris de l'hémisphère droit. *Bull. Soc. Anatomique*, janvier 1897, p. 96.
4. Infarctus récent et très étendu du myocarde : étude histologique et pathogénique. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1897, p. 175.
5. Diagnostic de la perméabilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. Méd cale des Hôpitaux*, 30 avril 1897 (en collaboration avec M. Ch. Achard).
6. Pleurésie purulente et septicémie mortelle produite par le tétragène. *Bull. Soc. Anatomique*, mai 1897, p. 394.
7. Aplasie artérielle et néphrite interstitielle. *Bull. Soc. Anatomique*, mai 1897, p. 449.
8. Contribution à l'étude du sérum lactescent. *Arch. gén. de Médecine*, juin 1897.
9. Pigmentation des ganglions lymphatiques chez un addisonien. *Bull. Soc. Anatomique*, juin 1897, p. 510.
10. Sur l'application de l'épreuve du bleu de méthylène au diagnostic de la perméabilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 18 juin 1897, p. 851 (en collaboration avec M. Ch. Achard).
11. Sur un cas de pneumo-typhus avec séro-réaction très retardée, diagnostiqué par ponction de la rate et du poumon. *Gaz. hebdomadaire*, 11 juillet 1897.
12. Sur l'élimination du bleu de méthylène. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 30 juillet 1897, p. 1128 (en collaboration avec M. Ch. Achard).
13. Observation d'un cas de transmission par l'allaitement de la substance agglutinante du bacille d'Eberth. *Médecine Moderne*, 13 novembre 1897.
14. Épithélioma des capsules surrénales sans maladie d'Addison. *Bull. Soc. Anatomique*, novembre 1897, p. 795.
15. L'épreuve de la glycosurie alimentaire. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 19 novembre 1897 (en collaboration avec M. Ch. Achard).
16. Sur la transmission par l'allaitement du pouvoir agglutinant typhique de la mère à l'enfant. *Bull. Soc. de Biologie*, 19 novembre 1897, p. 963.

17. Sur la décoloration du bleu de méthylène par les éléments vivants. *Bull. Soc. de Biologie*, 18 décembre 1897, p. 1091 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

18. L'épreuve de la glycosurie alimentaire et ses causes d'erreur. *Archiv. gén. de Médecine*, janvier 1898 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

19. La perméabilité rénale et la composition des urines dans la congestion d'origine cardiaque et dans le mal de Bright. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 14 janvier 1898, p. 5 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

20. Endocardite ulcéro-végétante du cœur droit dans le cours d'une fièvre typhoïde. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1898, p. 162.

21. Valeur séméiologique de l'épreuve du bleu de méthylène au cours des maladies du foie. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 22 avril 1898, p. 359 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

22. Sur les rapports de la réaction de l'urine avec l'élimination du bleu de méthylène. *Bull. Soc. de Biologie*, 23 avril 1898 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

23. Ulcérations intestinales urémiques : thrombose de la veine-porte. *Bull. Soc. Anatomique*, juin 1898, p. 473.

24. Diagnostic de la perméabilité rénale par le procédé du bleu de méthylène. *Gaz. des Hôpitaux*, 11 juin 1898, n° 66, p. 622.

25. Étude expérimentale du passage des substances toxiques du fœtus à la mère. *Arch. Méd. Expérimentale*, septembre 1898, p. 695 (en collaboration avec M. P. Baron).

26. Note sur un cas anormal de granulie des reins. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 11 novembre 1898 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

27. La paralysie isolée du muscle grand dentelé. *Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, novembre 1898 (en collaboration avec M. A. Souques).

28. Thrombose oblitérante du tronc de la coronaire gauche. *Bull. et Mém. Soc. Anatomique*, février 1899, p. 144.

29. Infarctus hémorragique très étendu du foie. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1899, p. 150.

30. L'épreuve de la glycosurie alimentaire au cours des ictères infectieux. *Bull. Soc. de Biologie*, 25 février 1899.

31. Hernie inguinale droite de l'appendice iléo-cæcal. — Oblitération totale de la lumière de l'appendice. — Absence de symptômes cliniques d'appendicite. *Bull. Soc. Anatomique*, février 1899, p. 180 (en collaboration avec M. Ch. Dujarier).

32. Ulcère simple de la vessie. — Hématurie. — Perforation vésicale. *Bull. Soc. Anatomique*, mars 1899, p. 250.

33. L'épreuve de la glycosurie alimentaire. *Gaz. des Hôpitaux*, 4 mars 1899, n° 26, p. 257.

34. Note sur l'ictère acholurique. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril 1899, p. 261 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

35 Du chimisme hépatique dans la chlorose. *Bull. Soc. de Biologie*, 15 avril 1899, p. 262 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

36. A propos du pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux. *Bull. Soc. de Biologie*, 22 avril, p. 278 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

37. Note sur les pigments que contient le sérum sanguin dans l'ictère hémaphéique. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 avril, p. 295 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

38. Ligature expérimentale de l'artère hépatique. *Bull. Soc. Anatomique*, avril 1899, p. 329 (en collaboration avec M. Ch. Dujarier).

39. Forme micro-splénique de la cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 mai, p. 405 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

40. L'épreuve du bleu et les éliminations urinaires au cours des maladies du foie. *Journ. Phys. et Path. générale*, mai 1899, p. 470 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

41. Infection thyroïdienne et goitre exophtalmique. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 463 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

42. Note sur un cas de cirrhose tuberculeuse partielle avec dégénérescence graisseuse et hépatite parenchymateuse. *Bull. Soc. de Biologie*, 3 juin, p. 464 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

43. Contribution à la pathogénie du rhumatisme cérébral. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 9 juin 1899 (en collaboration avec M. A. Souques).

44. Tuberculose primitive de la rate. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 9 juin 1899 (en collaboration avec M. Ch. Achard).

45. La tension artérielle dans la pneumonie. *Bull. Soc. de Biologie*, 1er juillet 1899, p. 635 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

46. Pouvoir tinctorial des pigments biliaires anormaux dans l'ictère hémaphéique des pneumoniques. *Bull. Soc. de Biologie*, 29 juillet 1899, p. 733 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

47. De l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique. *Bull. Soc. de Biologie*, 28 octobre, p. 841 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

48. Sur les causes de la mort après ligature brusque de la veine porte. *Arch. de Méd. Expérimentale*, novembre 1899, p. 754 (en collaboration avec M. X. Bender).

49. La tension artérielle dans la pneumonie. *Journ. des Praticiens*, 9 décembre 1899, p. 769 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

50. Des urémies lentes. Mémoire ayant obtenu le prix Saintour en 1899.

51. Le pouvoir absorbant de la plèvre. *Presse Médicale*, 28 mars 1900, p. 150.

52. Du diabète par hyperhépatie dans les cirrhoses pigmentaires. *Bull. Soc. de Biologie*, 12 mai 1900, p. 464 (en collaboration avec le professeur Gilbert et M. P. Lereboullet).

53. Fonctionnement des cellules hépatiques infiltrées de rubigine. *Bull. Soc. de Biologie*, 10 mai 1900, p. 483 (en collaboration avec le professeur Gilbert et M. P. Lereboullet).

54. La physiologie de la plèvre malade. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 6 juillet 1900.

55. De l'ictère familial. — Contribution à l'étude de la diathèse biliaire. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 27 juillet 1900, p. 948 (en collaboration avec le professeur Gilbert et M. P. Lereboullet).

56. Le liquide céphalo-rachidien dans la cholémie. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre 1900, p. 877 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

57. **La somnolence des ictériques.** *Bull. Soc. de Biologie*, 27 octobre 1900, p. 880 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

58. **La perméabilité méningée dans l'urémie nerveuse.** *Bull. Soc. de Biologie*, 3 novembre 1900, p. 907.

59. **Toxicité du liquide céphalo-rachidien dans l'urémie nerveuse.** *Bull. Soc. de Biologie*, 3 novembre 1900, p. 908.

60. **Epreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale.** *Thèse de Doctorat* 1900.

61. **L'insuffisance hépatique.** *Mémoire ayant obtenu une partie du prix Saintour* en 1900 (en collaboration avec M. Bender).

62. **L'exploration clinique des fonctions rénales par l'élimination provoquée.** *Monogr. de l'Œuvre médico-chirurgicale*, 1900 (en collaboration avec M. Achard).

63. **La cirrhose hypertrophique diffuse alcoolique et tuberculeuse.** *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 1er février 1901, p. 65 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

64. **Ostéo-arthropathie et cirrhose hypertrophique biliaire.** *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 22 mars 1901 (en collaboration avec M. E. Parmentier).

65. **Examen du liquide céphalo-rachidien dans deux cas de méningites cérébro-spinales terminées par guérison.** *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 29 mars 1901, p. 319 (en collaboration avec M. Marcel Labbé).

66. **Néphrite parenchymateuse chronique au cours d'une tuberculose latente.** *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 26 avril 1901, p. 407 (en collaboration avec M. Marcel Labbé).

67. **Lésions expérimentales du foie d'origine splénique.** *Archiv. de Méd. Expérimentale*, mai 1901 (en collaboration avec M. A. Chauffard).

68. **L'épreuve du bleu de méthylène d'après les travaux étrangers.** *Gaz. des Hôpitaux*, 3 août 1901, n° 89, p. 857 (en collaboration avec M. X. Bender).

69. **Ligature unilatérale de l'uretère ou du pédicule rénal : accidents consécutifs.** *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre 1901 (en collaboration avec M. F. Rathery).

70. **Néphrectomie, ligature unilatérale de l'uretère, de l'artère ou du pédicule rénal : étude histologique du rein opposé.** *Bull. Soc. de Biologie*, 21 décembre 1901 (en collaboration avec M. F. Rathery).

71. **Examen de l'exsudat et de la perméabilité pleurale au cours des pleurésies rhumatismales.** *Bull. Soc. de Biologie*, 11 janvier 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

72. **Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphro-toxique.** *Bull. Soc. de Biologie*, 17 mai 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

73. **Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés.** *Bull. Soc. de Biologie*, 17 mai 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

74. **Toxicité de la substance rénale et néphrotoxines.** *Presse Médicale*, 15 août 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

75. **Néphrites primitivement unilatérales et lésions consécutives de l'autre rein.** *Semaine Médicale*, 20 août 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

76. **Lésions expérimentales du rein.** *Arch. de Méd. Expérimentale*, septembre 1902, p. 599 (en collaboration avec M. F. Rathery).

77. Congestion atrophique du foie. *Bull. Soc. de Biologie*, 20 décembre 1002 (en collaboration avec le professeur Gilbert).

78. Néphrites chroniques bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 26 décembre 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

79. La bordure en brosse des tubuli contorti dans les reins humains. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 décembre 1002 (en collaboration avec M. F. Rathery).

80. La bordure en brosse des tubuli contorti dans les néphrites expérimentales. *Bull. Soc. de Biologie*, 27 décembre 1902 (en collaboration avec M. F. Rathery).

81. Action expérimentale des solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. *Semaine Médicale*, septembre 1903 (en collaboration avec M. F. Rathery).

82. Action exercée « in vitro » par les solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. *Archiv. de Méd. Expérimentale*, septembre 1903, p. 669 (en collaboration avec M. F. Rathery).

83. Action novice exercée « in vitro » sur l'épithélium rénal par les sérums normaux et pathologiques. *Archiv. de Méd. Expérimentale*, septembre 1903, p. 678 (en collaboration avec M. F. Rathery).

84. La débilité rénale. *Bull. et Mém. Soc. Médicale des Hôpitaux*, 10 décembre 1903, p. 1389.

85. Sidérose hépatique et cirrhoses pigmentaires. Mémoire présenté pour le concours de la médaille d'or. Résumé par M. A. Chauffard, dans son article du *Traité de Médecine*, seconde édition, t. V, p. 236.

86. Tuberculose des séreuses. Article d'enseignement publié par la *Revue de la Tuberculose*.

87. Paralysies urémiques et lacunes de désintégration cérébrale. *Semaine médicale*, 29 juin 1904 (en collaboration avec M. Jean Ferrand).

88. Du rôle de l'hérédité en pathologie rénale. *Semaine médicale*, 9 novembre 1904 (en collaboration avec M. F. Rathery).

89. Traitement des néphrites aiguës et chroniques et de l'urémie in *Manuel de Thérapeutique*, t. III (de la page 3 à la page 108).

90. Collaboration au *Manuel des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, de Debove et Achard. — Articles : Artérites, Leucocytoses. — Leucémies, Lymphomes et Pseudo-lymphomes (en collaboration avec M. Rathery).

91. Coexistence de cirrhoses alcooliques et de névrites périphériques. *Archives générales de Médecine*, novembre 1904 (en collaboration avec M. Paul Sainton).

92. Altérations rénales d'origine congénitale. *Arch. de Méd. expérimentale*, janvier 1905 (en collaboration avec M. F. Rathery).

93. Histologie et physiologie des reins. In *Manuel des maladies des reins*, de Debove, Achard et Castaigne (en collaboration avec M. F. Rathery), pages 1 à 17.

94. Examen clinique des urines. In *Manuel des maladies des reins*, de Debove, Achard et Castaigne (en collaboration avec E. Feuillié) pages 17 à 78.

95. Étude clinique des fonctions rénales, étude analytique des maladies des reins. In *Manuel des maladies des reins*, de Debove, Achard et Castaigne, pages 78 à 546.

96. Action nocive des albumines hétérogènes sur l'organisme. *Soc. de biologie*, 1896, et article sous presse (en collaboration avec M. Chiray).

97. Les nouvelles méthodes d'exploration des fonctions rénales. *Revue générale de la Gaz. des Hôpitaux*, 1906.

99. Pathologie expérimentale du rein; les altérations mécaniques. *Revue générale de la Gaz. des Hôpitaux*, 1906.

98. Pathologie expérimentale du rein; les altérations toxi-infectieuses. *Revue générale de la Gaz. des Hôpitaux*, 1906.

100. Le foie et le fer à l'état physiologique, *Presse méd.*, novembre 1900.

101. Le foie et le fer à l'état pathologique, *Presse méd.*, décembre 1906.

102. Les néphrites subaiguës expérimentales dues à l'action du sublimé. *Presse méd.*, janvier 1907 (encollaboration avec M. Rathery).

103. Le rôle des reins dans la rétention chlorurée. Congrès de Liége, *Publication des comptes rendus*, 1907.

104. Les albuminuries digestives : leur pathogénie, leur traitement. *Semaine médicale*, 1907 (en collaboration avec M. Chiray).

THÈSES DE DOCTORAT INSPIRÉES PAR MES TRAVAUX PERSONNELS ET FAITES SOUS MA DIRECTION

Rathery. — Le tube contourné du rein : étude histologique, anatomo-pathologique, expérimentale.

Chiray. — Des effets produits sur l'organisme par l'introduction de quelques albumines hétérogènes.

Dériaud. — Contribution à l'étude du diagnostic de la perméabilité rénale par le procédé du bleu de méthylène.

Rabasse. — Les fonctions rénales chez les tuberculeux.

Périgault. — Contribution à l'étude du rôle de l'hérédité en pathologie rénale.

Hédouin. — Néphrites bi-latérales consécutives à des altérations mécaniques n'ayant porté que sur un seul rein.

Lavenant. — La néphrite aiguë tuberculeuse.

Mascarel. — Étude des fonctions des reins dans le diabète.

Goin. — Élimination du bleu de méthylène par les éclamptiques.

Dalimier. — Modes d'action du chloroforme sur les reins.

Sempé. — Le pouvoir absorbant des séreuses.

Jarvis. — La pleurésie rhumatismale.

Legrand. — La tension artérielle au cours de la pneumonie.

Humbert. — Les accidents saturnins des ouvriers qui fabriquent les accumulateurs.

Lestelle. — Les accidents nerveux consécutifs à la ligature de la carotide.

Boutron. — Les déformations osseuses dans la cirrhose biliaire.

Dausset. — Les fonctions du foie au cours des ictères infectieux.

Borrel. — L'ictère acholurique.

Le Masson. — Coeistence de cirrhoses alcooliques et de névrites périphériques.

Louis Cruveilhier. — Effets produits par la ligature de la veine porte.

INTRODUCTION

J'ai adopté pour l'exposé de mes travaux personnels, une division qui est commandée par la direction même que j'ai donnée à mes recherches. C'est surtout les reins et le foie qui ont été l'objet de mes études, entreprises au triple point de vue clinique, anatomo-pathologique et expérimental ; aussi m'a-t-il paru rationnel d'indiquer, dans des chapitres séparés, les travaux qui concernent chacun de ces organes, après avoir résumé, dans un chapitre préliminaire, celles de mes publications qui ont trait aux maladies des autres appareils et à la pathologie générale.

Mon plan se trouve donc ainsi tracé :

Première partie : **Maladies des divers appareils et pathologie générale.**

Deuxième partie : **Le foie.**

Troisième partie : **Les reins.**

PREMIÈRE PARTIE

PATHOLOGIE DES DIVERS APPAREILS

ET

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Les travaux suivants, qui sont, pour la plupart, d'ordre purement clinique ou anatomo-pathologique, sont classés d'après la localisation des maladies, je passerai donc successivement en revue mes travaux sur les maladies des divers appareils, après avoir tout d'abord mis à part quelques observations de maladies infectieuses qui ne se sont pas localisées à un seul organe, et quelques travaux cliniques ou expérimentaux, se rapportant d'une façon plus particulière à la pathologie générale.

BACTÉRIOLOGIE ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE

Septicémie tétragénique. (N° 6.)

Le rôle nocif des tétragènes est devenu évident au cours de ces dernières années et les travaux récents ont bien mis en lumière la fréquence de la septicémie tétragénique. Au moment ou nous avons publié notre travail, ces faits étaient considérés comme rares et mêmes très discutables. Or le cas d'infection tétragénique mortel que nous rapportions était des plus démonstratifs.

Rien ne manquait à l'histoire de notre malade, pour qu'elle fut complète : nous avions pu mettre en relief non seulement le microbe lui-même, mais encore sa porte d'entrée et les lésions multiples produites par lui.

La porte d'entrée fut très nettement une plaie profonde de la jambe, plaie par écrasement faite par une roue de charrette : au niveau de cette plaie, il nous a été possible de trouver le tétragène en grande abondance.

Les lésions qu'il produisit dans l'organisme furent surtout pleuro-pulmonaires (pleurésie purulente à droite, nombreux abcès pulmonaires à gauche); mais il y avait de plus des abcès cutanés et de petits abcès du rein : dans tous ces foyers d'infection nous avons trouvé le tétragène à l'état de pureté.

Il s'agissait donc d'une infection des plus nettes par le tétragène, et nous insistions, dans nos conclusions, sur la marche lente de la septicémie : car dans deux cas publiés antérieurement par MM. Chauffard et Ramond, la marche avait été beaucoup plus rapide; dans notre cas, au contraire, l'évolution morbide avait duré plus de trois mois.

L'existence d'une pleurésie purulente et d'une broncho-pneumonie dues aux seuls tétragènes nous semblait également digne de retenir l'attention, et nous avons réagi contre l'opiniou, alors classique, que la présence du tétragène, dans les crachats ou dans l'exsudat pleural, plaidait en faveur de la tuberculose : nous avons en effet pu faire, au moment de l'autopsie, la preuve que, chez notre malade, le bacille de Koch n'était pas en cause.

Pneumo-typhus. (N° 11.)

Nous avons étudié, au point de vue clinique et bactériologique, un cas de pneumo-typhus ayant évolué d'une façon classique : début par pneumonie franche qui tourna court au 7e jour et se continua par une fièvre typhoïde normale.

Le point sur lequel nous insistions, dans la publication de cette observation, c'était l'examen bactériologique du liquide retiré par ponction pulmonaire. Nous pûmes, par cette méthode, déceler le bacille d'Eberth qui nous permit de diagnostiquer la fièvre typhoïde, bien qu'à ce moment l'agglutination fût négative. De plus, le fait que le bacille d'Eberth existait au niveau des lésions pulmonaires, alors que le pneumocoque faisait défaut, nous permit d'affirmer, au point de vue pathogénique, que le bacille d'Eberth est capable, à lui seul, de produire le pneumo-typhus.

Agglutination du bacille d'Éberth. (Nos 11, 15, 16.)

Trois de nos travaux ont contribué à l'étude de la séro-réaction typhique.

Alors que les expériences de MM. Widal et Sicard semblaient démontrer que la substance agglutinante ne peut pas se transmettre à l'enfant par le lait de la mère, une observation que nous avons recueillie dans le service de M. Talamon, nous a permis d'affirmer la possibilité de cette transmission, dans certaines conditions. D'ailleurs, six jours avant que notre observation parût dans la *Médecine moderne*, MM. Landouzy et Griffon publiaient à la Société de Biologie un cas du même genre.

Dans le cas de Pneumo-typhus que nous avons résumé dans le paragraphe précédent, nous avons pu faire le diagnostic d'Infection Éberthienne par la constatation du bacille spécifique dans le liquide retiré par ponction du poumon, alors que la séro-réaction était encore négative.

Chez un autre typhique observé avec M. Achard, nous avons fait le diagnostic de fièvre typhoïde par l'examen clinique et par la constatation du bacille d'Éberth dans le sang retiré de la rate et du poumon. Or, le malade ne présenta pas la réaction agglutinante durant la période aiguë de sa fièvre typhoïde; ce ne fut qu'au moment de la convalescence qu'apparut — et encore d'une façon passagère — une très faible réaction. Grâce à cette observation et à d'autres semblables publiées depuis lors, on a admis qu'il pouvait exister des cas de réaction retardée et qu'il fallait en tenir compte dans l'interprétation des résultats de la séro-réaction.

Pathogénie des ulcèrea aimplea. (N° 32.)

Nous croyons pouvoir faire entrer dans cette catégorie de nos travaux une observation très longuement étudiée d'*ulcère de la vessie* car à propos de ce cas, nous avions abordé l'étude de la pathogénie des ulcères simples en général. C'est qu'en effet, il s'agissait d'un ulcère tout à fait comparable à celui de l'estomac : mêmes symptômes cardinaux, puisqu'il y avait eu hémorragies vésicales abondantes et enfin perforation; même aspect macroscopique d'ulcère arrondi, avec parois en gradins; même structure histologique.

Depuis lors, il a été publié une série de cas analogues, que l'on trouvera rapportés dans la thèse de Le Fur.

Ce qui nous avait intéressé, en dehors de l'observation si curieuse déjà par elle-même, c'est le fait de la ressemblance complète avec l'ulcère de Cruveilhier; or, en raison de l'absence de sucs digestifs au niveau de la vessie, on peut déduire de ce fait que la présence de ferments digestifs n'est pas indispensable à la formation d'un ulcère rond. Nous soutenions, pour notre cas, l'origine infectieuse, avec localisation prédominante au niveau d'une artère dont l'oblitération a entraîné la gangrène de la paroi; c'est la théorie que beaucoup d'auteurs ont tendance à admettre pour tous les ulcères simples.

Échanges entre le fœtus et la mère. (N° 25, 88.)

Nous avons étudié expérimentalement, les échanges réciproques qui ont lieu entre la mère et le fœtus et *vice versa.*

C'est surtout *la question du passage de substances du fœtus à la mère* qui était discutée avant nos expériences.

Avec M. Paul Baron (de Dijon), nous avons montré que si l'on injecte une solution d'iodure de potassium dans la cavité amniotique ou dans les tissus du fœtus, on en constate très rapidement la présence dans le sang et les urines de la mère, ce qui prouve qu'il se produit des échanges rapides.

Nous avons pu montrer aussi par l'expérimentation, que dans les cas où le fœtus est mort, ces échanges n'ont plus lieu, et tous ces faits nouveaux que nous avions signalés ont été confirmés depuis lors, par les recherches de MM. Guinard et Hochwelker et les travaux de M. Moissenet.

Si l'on se rappelle que, dans bien des cas, l'expulsion rapide du fœtus fait cesser les accidents éclamptiques, on conçoit que nous ayons émis l'idée que, dans un certain nombre de cas, l'éclampsie est consécutive à une intoxication d'origine fœtale.

Les échanges qui se font de la mère vers le fœtus sont beaucoup mieux connus : il nous a été donné cependant de les préciser en ce qui concerne les cyto-toxines.

Grâce à la méthode d'expérimentation « in vitro », que nous décrirons en étudiant nos travaux sur la pathologie des reins, nous avons pu affirmer que les poisons d'origine rénale, qui sont en circulation dans l'organisme des femmes atteintes de néphrite chronique, passent dans le liquide amniotique. Cela nous a permis de comprendre et

d'expliquer toute la série de faits que nous avons constatés en pathologie rénale dans lesquels le rôle de l'hérédité était manifeste et qui sont de la plus haute importance, au point de vue de la pathologie générale des maladies des reins.

Recherche sur le pouvoir absorbant de la plèvre et des séreuses. (N° 51, 54 et thèse du Dr Sempé.)

La faculté d'absorption des séreuses saines est connue depuis longtemps; nous avons eu l'idée de rechercher, d'une façon systématique, ce que devient ce pouvoir absorbant au cours des différentes inflammations qui entraînent la production de liquide dans leur cavité.

La méthode que nous avons conseillée est des plus simples : il suffit d'injecter, dans la cavité séreuse remplie de liquide épanché, une substance dont on surveille ensuite l'élimination urinaire. Comme, d'autre part, nos expérimentations nous ont prouvé que l'absorption par les séreuses est encore plus rapide que par le tissu cellulaire sous-cutané, on peut très facilement se faire une idée de l'état du pouvoir absorbant des séreuses, en comparant le résultat obtenu après injection intra-séreuse à celui que donne l'injection sous-cutanée : nous admettons que le pouvoir absorbant de la séreuse est normal, quand il est égal ou supérieur à celui du tissu cellulaire sous-cutané (les deux étant jugés par le mode d'élimination urinaire); nous disons que le pouvoir absorbant de la séreuse est diminué, quand il est inférieur à celui du tissu cellulaire.

On peut, par cette méthode, avoir des renseignements suffisamment précis, quelquefois pour peser un diagnostic, toujours pour apprécier la physiologie pathologique des séreuses.

Plèvres. — Dans les pleurésies séro-fibrineuses d'origine tuberculeuse, le pouvoir absorbant est diminué, quelquefois même il devient nul.

Il n'en est pas de même dans les pleurésies séro-fibrineuses non tuberculeuses (rhumatismales, pneumococciques, streptococciques, etc.). Dans tous les cas observés, nous avons constaté une perméabilité normale.

Il y a là, nous semble-t-il, un élément de diagnostic qu'il ne faut pas négliger, étant donné la difficulté que l'on peut avoir, dans certains cas, à dépister la tuberculose. Il nous semble en effet que, au cours d'une pleurésie séro-fibrineuse, si le pouvoir absorbant reste normal, on est en droit de rejeter l'étiologie tuberculeuse ; on peut

l'affirmer, au contraire, si le pouvoir absorbant est diminué ou nul. Tel était l'opinion que nous soutenions et depuis lors des observations publiées par MM. Rénon et Latron, par MM. Widal et Ravaut, ont confirmé les résultats que nous avions obtenus.

Dans les pleurésies purulentes, il nous a été donné, à plusieurs reprises, d'observer que la perméabilité pleurale est normale quand le streptocoque est en cause; elle est très diminuée, s'il s'agit de pleurésies pneumococciques ou tuberculeuses. Il est facile de constater, d'autre part, que les formes purulentes dans lesquelles le pouvoir absorbant est considérable sont de beaucoup les plus graves.

Vaginale. — Son pouvoir absorbant, normalement très considérable, a été trouvé diminué dans les hydrocéles tuberculeuses, tandis qu'il reste normal dans les hydrocèles liées à une irritation mécanique.

Péritoine. — Dans les ascites dues à la cirrhose veineuse, le pouvoir absorbant est normal. Il est au contraire très diminué ou même nul quand l'ascite est due à une péritonite tuberculeuse : l'étude de la perméabilité peut donc servir ici encore au diagnostic.

Pour les péritonites purulentes, nous avons observé, comme pour les pleurésies, que le pouvoir absorbant du péritoine est nul dans les cas où le bacille de Koch est en cause; il est normal ou augmenté dans les cas de péritonites streptococciques.

Si nous nous plaçons au point de vue de la pathologie générale, nous devons faire remarquer qu'il y a là un processus de défense contre l'infection de l'organisme tout entier : on sait combien, dans les péritonites streptococciques, la septicémie est rapidement menaçante, et entraîne vite la mort; cela tient à ce que la séreuse peut absorber tous les produits toxiques qui sont à son contact.

Au contraire, dans la pleurésie purulente tuberculeuse, l'intoxication générale de l'organisme est à son minimum, eu égard à la toxicité du liquide contenu dans le péritoine et cela s'explique bien, quand on s'est rendu compte que le pouvoir absorbant du péritoine est nul dans ces cas.

C'est ainsi, par exemple, que dans une de nos observations de péritonite purulente tuberculeuse, nous avons constaté, par l'expérimentation, que le pus était extrêmement toxique, mais cependant la malade ne présentait aucun phénoméne grave d'intoxication, parce que l'absorption péritonéale était nulle, comme nous avons pu nous en rendre compte par notre méthode.

C'est là un chapitre nouveau de pathologie qui vient d'ailleurs d'avoir sa consécration officielle, puisque dans le traité de patho-

logie générale du professeur Bouchard, on a réservé à l'étude du pouvoir absorbant des séreuses un paragraphe spécial, dans lequel sont rapportées en détail toutes les observations que nous avons publiées et celles que nous avons fourni à notre élève Sempé pour sa thèse. L'auteur de ce très intéressant article, M. Gouget, arrive d'ailleurs aux mêmes conclusions que nous, et insiste sur le grand intérêt de ces recherches.

APPAREIL RESPIRATOIRE

La tension artérielle dans la pneumonie. (Nos 45, 49.)

Nous avons observé, avec le professeur Gilbert, que dans les pneumonies franches aiguës qui doivent se terminer par guérison, la tension artérielle recherchée avec le sphygmo-manomètre de Potain reste à 10 ou au-dessus pendant toute la période d'état, pour remonter plus ou moins vite pendant la convalescence. Dans les cas où la mort survient par asthénie cardio-vasculaire, l'hypotension est toujours précoce, et l'on trouve, dès les premiers jours, une tension inférieure à 9 et qui tombe rapidement les jours suivants.

Une règle pronostique semble donc pouvoir être déduite de ces faits : quand au cours d'une pneumonie franche aiguë, la tension descend au-dessous de 9, même en l'absence de tout autre signe ayant une signification fâcheuse, on devra toujours porter un pronostic très grave.

Enfin, nous avons encore tiré de nos recherches des conclusions de physiologie pathologique ; dans toutes nos observations terminées par la guérison, la polyurie critique s'est produite dès le premier ou le second jour de la convalescence, alors que le pouls était encore rapide, instable et hypotendu. Il semble donc, d'après ces faits, que l'on doive voir dans cette polyurie un acte de défense de l'organisme par l'intermédiaire des reins, plutôt qu'un effet direct de la modification de la tension artérielle qui, au moment où la crise se produit, est sensiblement la même qu'à la période d'état.

Des pleurésies rhumatismales. (N° 71, et thèse de Jarvis.)

Nous avons observé, avec Rathery, six cas d'épanchements pleuraux survenus au cours du rhumatisme articulaire aigu, et qui se sont comportés cliniquement comme des pleurésies rhumatismales.

L'inoculation au cobaye, faite dans le but de déceler la tuberculose, fut négative dans les six cas.

Les cultures sur milieux aérobies et anaérobies furent aussi négatives, sauf dans un seul cas où nous pûmes déceler le bacille d'Achalme.

L'examen cytologique montra : dans un premier groupe (3 cas), des polynucléaires en abondance, quelques lymphocytes et pas de placards endothéliaux; dans un second groupe (3 cas), les placards endothéliaux représentaient l'élément prédominant.

L'étude de la perméabilité pleurale nous montra que l'absorption au niveau de la plèvre se faisait aussi rapidement, et d'une façon aussi intense, qu'au niveau du tissu cellulaire sous-cutané.

Tous ces caractères sont différents de ceux qu'on observe dans la pleurésie tuberculeuse, si bien que nous avons cru pouvoir affirmer, grâce à ces procédés d'étude, que nous étions en présence de pleurésies d'origine rhumatismale non douteuse, dont nous avons ainsi démontré l'existence par les méthodes de laboratoire, alors que jusqu'à ce moment leur description était exclusivement basée sur la clinique.

MALADIES DU CŒUR

Oblitération des artères coronaires sans angine de poitrine : infarctus du myocarde. (Nos 4, 28.)

Deux cas d'infarctus très étendus du cœur gauche ayant entraîné la mort par arrêt du cœur, nous ont permis de faire une étude histologique complète de l'infarctus au début. De plus, nous avons noté, au point de vue clinique, que ces malades n'avaient jamais présenté de crise d'angine de poitrine, alors que, cependant, leurs coronaires étaient depuis longtemps très athéromateuses et étaient même complètement oblitérées en un point de leur trajet.

Endocardite ulcéro-végétante du cœur droit, à la suite de la fièvre typhoïde. (No 20.)

Il s'agit d'un cas d'endocardite maligne consécutive à une fièvre typhoïde avec agglutination positive, mais le bacille d'Éberth n'en fut

pas la cause déterminante : le streptocoque fut seul trouvé au niveau des lésions cardiaques.

Au point de vue clinique, le malade présenta une forme intermittente tellement nette, qu'à plusieurs reprises nous avons cherché, en vain d'ailleurs, l'hématozoaire de Laveran, et institué le traitement quinique, croyant avoir affaire à du paludisme franc.

Au point de vue anatomo-pathologique, il s'agissait d'une endocardite ulcéro-végétante à streptocoques. La localisation au niveau du cœur droit, et principalement au niveau des sigmoïdes pulmonaires, constituait encore une particularité intéressante de cette curieuse observation.

MALADIES DU SANG

Lactescence du sérum. (N° 8.)

Dans une étude sur le *sérum lactescent* nous avons, en nous appuyant sur de nombreux cas étudiés à l'hospice d'Ivry, montré que toutes les néphrites ne s'accompagnent pas également de lactescence du sérum : nous disions ne l'avoir rencontré que dans les néphrites dites parenchymateuses, et jamais dans les néphrites chroniques interstitielles.

M. Jousset, qui a fait depuis lors une étude très scientifique des liquides lactescents de l'organisme, a confirmé les conclusions que nous portions sur la forme de néphrite au cours de laquelle on constate la lactescence du sérum.

Leucocytose, leucocythémiea, leucémiea. (N° 90.)

Dans une série d'*articles didactiques* sur la leucocytose, sur les leucémies, les lymphomes et les pseudo-lymphomes publiés dans le « Manuel des maladies de l'appareil circulatoire » de Debove et Achard, nous avons essayé de montrer la valeur clinique de la leucocytose et nous avons adopté, pour la première fois dans un traité français sur les maladies du sang, la division des leucémios en formea lymphoïde et myéloïde. Enfin nous avons essayé de montrer que l'ancienne Adénie de Trousseau ne répondait pas à une entité définie et qu'il s'agissait tantôt de leucémie lymphoïde, tantôt de lymphome tuberculeux, tantôt d'infection chronique des ganglions.

GLANDES VASCULAIRES SANGUINES

Origine infectieuse du goitre exophtalmique. (N° 41.)

Nous avons rapporté, aves le professeur Gilbert, trois cas qui montrent que l'infection thyroïdienne peut être le point de départ du goitre exophtalmique. Si l'on rapproche de ces faits, les constatations de MM. Roger et Garnier sur les lésions du corps thyroïde au cours des maladies infectieuses, et celles de M. Thibierge sur le rôle de l'infection dans la production du myxœdème, on peut admettre, avec nous, que dans les cas où la glande a été lésée au cours d'une infection aiguë, la restitution *ad integrum* peut se produire. Mais il peut se faire aussi que les lésions persistent et provoquent soit une diminution des fonctions de la glande (c'est alors le myxœdème qu'on observe), soit des troubles fonctionnels encore imprécis qui se traduisent en clinique par les symptômes du goitre exophtalmique.

Tuberculose primitive de la rate. (N° 44.)

Nous avons publié, avec M. Achard, une observation de tuberculose primitive de la rate, spéciale par son évolution rapide, par les lésions nécrosantes que l'on trouva très marquées alors qu'il y avait très peu de follicules tuberculeux typiques. Enfin la tuberculose était restée exclusivement limitée à la rate et notamment ne s'était pas propagée au foie.

Pathologie des capsules surrénales. (N°s 9, 14.)

Deux de nos observations concernent la pathologie des capsules surrénales.

Dans l'une, il s'agit d'un cancer des capsules surrénales qui ne s'est pas accompagné de symptômes de maladie d'Addison.

Dans l'autre, au contraire, alors que nous avions noté pendant la vie, tous les signes les plus nets de la maladie bronzée, l'autopsie ne nous révéla que des altérations bien banales des glandes surrénales.

Ces observations viennent à l'appui de la théorie soutenue depuis lors, surtout par MM. Sergent et Bernard, qu'il y a lieu de distinguer

le syndrome de l'insuffisance surrénale et le syndrome addisonien, tout en admettant que l'insuffisance des glandes joue, dans la maladie d'Addison, un rôle qui pour ne pas être exclusif n'en est pas moins très important.

TUBE DIGESTIF

En dehors des maladies du foie auxquelles nous consacrons un chapitre spécial, nous signalerons les travaux suivants :

Cancer du pylore et de la partie supérieure du duodénum. (N° 1.)

Un de nos maladea de l'hospice d'Ivry, après avoir eu tous les signes d'une sténose du pylore, vit ces symptômes diminuer, puis disparaître, pour faire place à un ictère durémique rapidement progressif dont il mourut.

L'autopsie nous montra qu'il existait un cancer du pylore et de la partie supérieure du duodénum. L'évolution des symptômes fut d'ailleurs facile à expliquer, par suite de l'ensemble des constatations anatomiques. Dans un premier stade le cancer siégeait exclusivement au niveau du pylore et était infiltré. Alors se produisirent tous les symptômes de la sténose pylorique. Puis le cancer s'ulcéra, le pylore cessa d'être rétréci et alors les symptômes s'amendèrent, le malade resta même un mois dans un état relativement très satisfaisant, ne vomissant plus et reprenant du poids et des forces.

Mais bientôt apparut l'ictère chronique parce que le cancer s'était étendu au duodénum et à l'embouchure du cholédoque.

Ajoutons que nous avions noté une particularité thérapeutique intéressante au sujet de ce malade. Son amélioration avait été constatée, au moment où nous l'avions soumis au traitement par le chlorate de soude à la dose de 6 grammes à 8 grammes par jour. Si nous avions voulu tirer une conclusion hâtive, nous aurions pu dire que l'amélioration était due au traitement, alors qu'elle était provoquée par l'évolution ulcéreuse du cancer.

Ulcérations intestinalea survenues au cours de l'urémie. (N° 23.)

Un malade atteint de néphrite interstitielle présenta des hémorragies intestinales abondantes et répétées. A son autopsie, nous

avions trouvé des ulcérations intestinales comparables à celles que Treitz a décrites. Ce qu'il y avait de spécial dans notre cas, c'est qu'il y avait en même temps de la pyléphlébite due sans doute à une infection qui avait pris naissance au niveau de la paroi ulcérée de l'intestin.

Hernie inguinale droite contenant l'appendice, oblitération totale de la lumière appendiculaire; absence de tout symptôme clinique d'appendicite. (N° 31.)

Nous avons publié, avec Dujarier, un cas anatomique de hernie inguinale droite, dans laquelle on trouva un appendice dont la lumière était complètement oblitérée sans qu'il y ait eu cependant de symptômes cliniques d'appendicite, ce qui vient à l'appui de la théorie de la cavité close soutenue par le professeur Dieulafoy.

On peut dire en effet, que, dans ce cas, il n'y a pas eu d'accidents appendiculaires, parce que la lumière normale de l'appendice étant oblitérée dans toute sa longueur, les microbes n'ont pas trouvé une cavité close dans laquelle ils aient pu renforcer leur virulence.

SYSTÈME NERVEUX

Tubercule volumineux développé en pleine substance cérébrale et occupant surtout la région des noyaux gris. (N° 3.)

J'ai étudié, avec mon regretté maître Albert Gombault, un cas de très volumineux tubercule cérébral dont la topographie était très spéciale. Les coupes seriées nous ont permis d'indiquer la localisation suivante. La première trace de la lésion se rencontre à 1 centimètre en arrière du pôle sphénoïdal; elle consiste dans un changement de couleur de la substance blanche située au dessous du noyau lenticulaire; sur des coupes successives on voit que le tubercule apparaît d'abord sous forme de masses grisâtres disséminées dans le noyau lenticulaire, à 2 cm. 1/2 en arrière du pôle sphénoïdal; sur la coupe passant à 3 cm. 1/2 en arrière de ce pôle, on trouve deux tubercules très nets, l'un volumineux occupant la partie médiane du corps lenticulaire, l'autre plus petit situé à la périphérie de ce noyau et empiétant sur la capsule interne.

C'est sur une coupe passant à 4 centimètres environ du pôle sphénoïdal que le tubercule est le plus volumineux. Il est unique, mais pas arrondi, ayant l'apparence d'avoir été formé par la fusion de deux tubercules. Il est ovoïde à grosse extrémité dirigée en arrière et en dedans, son grand diamétre mesurant 5 centimètres environ, son petit diamétre ne mesurant que 4 centimétres. Il englobe complète-

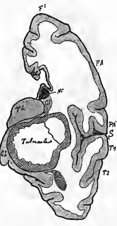


Fig. 1. — Cerveau droit. — Coupe bien orientée passant à 4 centimètres en arrière du pôle sphénoïdal. C'est le point où les dimensions du tubercule sont au maximum.

ment le corps lenticulaire, repousse la capsule interne qui a complétement disparu sur cette coupe, et empiète sur la couche optique.

Sur une coupe passant à 1 cm. 1/2 en arrière, on trouve encore trois nodules tuberculeux siégeant dans le noyau lenticulaire : la coupe optique et la capsule interne étant presque indemnes. A 7 centimètres en arrière du pôle sphénoïdal, la lésion a complètement disparu et la partie postérieure du pulvinar qu'on trouve sur cette coupe est absolument intacte.

Il n'y avait de granulations tuberculeuses dans aucun autre point de l'encéphale.

Cette observation de tubercule cérébral nous avait paru intéressante

par son volume, qui dépasse celui d'une grosse noix, mais surtout en raison de son siège. Car, si l'on a cité des cas de tubercules très volumineux, ils étaient tous plus ou moins rapprochés de la surface externe et visibles à l'inspection de cette surface ou tout au moins perceptibles au toucher. Celui que nous avons rapporté siégeait en plein dans les noyaux gris, ne déformait pas la surface externe de

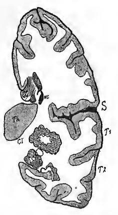


Fig. 2. — Coupe passant à 1 centimètre 1/2 en arrière de la précédente. — Le noyau lenticulaire est remplacé par trois nodules tuberculeux. — La couche optique et la capsule interne sont peu détruites.

l'hémisphère; il n'était pas possible de l'apprécier par la palpation de cette surface, et l'intervention eût été impossible.

La paralysie isolée du muscle grand dentelé. (N° 27.)

Avec M. A. Souques nous avons publié un cas de paralysie du muscle grand dentelé. Comme l'étiologie était un peu spéciale, la paralysie étant survenue pendant la convalescence d'une fièvre typhoïde, comme surtout la localisation au niveau du grand dentelé était exclusive, nous avons fait de ce cas une étude très complète et nous avons publié les photographies du malade dans l'*Iconographie de la Salpêtrière*.

Études aur le liqnide céphalo-rachidien. (Nos 45, 56, 58, 65.)

J'ai étudié le liquide céphalo-rachidien des cholémiques et des urémiques. Je reviendrai sur ces travaux dans les chapitres qui ont trait aux maladies du foie et des reins.

De même, dans les deux paragraphes qui suivent, il va être question de l'examen du liquide retiré par ponction lombaire.

Contribution à la pathogénie du rhumatisme cérébral. (N° 45.)

Nous avons eu l'occasion d'examiner très complètement, avec M. A. Souques, un cas de *rhumatisme cérébral*, suivi de terminaison mortelle. Le tableau clinique fut des plus nets, et cependant les examens du sang et du liquide céphalo-rachidien, ainsi que leurs cultures en milieux aérobies et anaérobies, furent absolument négatifs. De même nous avons recherché, par injection intra-cérébrale au cobaye, la toxicité du liquide retiré par ponction lombaire : elle était absolument nulle.

En revanche, l'autopsie nous a montré des lésions très nettes de néphrite, et nous nous sommes demandé si l'urémie n'avait été tout au moins un des facteurs des accidents, qui cependant, au point de vue clinique, méritaient le nom de rhumatisme cérébral.

Examen du liquide céphalo-rachidien dans deux cas de méningites cérébro-spinales terminées par guérison. (N° 65.)

Dans les *méningites cérébro-spinales*, nous avons étudié avec M. Marcel Labbé, ce que devient la formule leucocytaire pendant la convalescence et lors de la guérison complète.

Nous avons constaté, au cours de la période aiguë, une polynucléose très marquée, puis peu à peu les polynucléaires disparaissent et sont remplacés par des lymphocytes ; enfin le liquide devient absolument normal : c'est alors seulement que l'on peut considérer la guérison comme complète.

Ces notions ont été confirmées depuis lors par Sicard, par Brécy, et par un grand nombre d'auteurs : en somme la polynucléose du liquide céphalo-rachidien, qui jusqu'alors était considérée comme

constante dans tous les cas de méningite non tuberculeuse, n'existe que pendant la première phase de la maladie. Assez rapidement on note une lymphocytose prédominante ou même exclusive.

Nous pouvons ajouter que dans un certain nombre de cas que nous avons examinés depuis lors, cette période de lymphocytose a persisté très longtemps, alors même que tout symptôme de méningite avait disparu. On conçoit combien des cas semblables pourraient égarer un diagnostic qui aurait la prétention de se baser exclusivement sur l'examen du liquide céphalo-rachidien.

Névrites périphériqnes et cirrhoses alcooliques.
(N° 91 et thèse de Le Masson.)

Toute une série d'observations que nous avons recueillies avec Paul Sainton montrent que cirrhose vasculaire sanguine et névrite éthylique peuvent exister chez le même malade. Toutefois, la polynévrite est rare au cours des cirrhoses atrophiques, tandis qu'elle s'associe fréquemment aux cirrhoses graisseuses latentes. La polynévrite est, dans ces cas, un peu spéciale, donnant lieu à des paralysies des membres supérieurs ainsi que des sphincters et s'accompagnant de troubles psychiques très accentués. Il ne s'agit pas là de névrite due à de l'insuffisance hépatique comme l'avaient soutenu plusieurs auteurs et en particulier M. Gouget, mais il semble cependant que le mauvais fonctionnement du foie rende plus facile et plus intense l'intoxication do tout l'organisme par l'alcool.

DEUXIÈME PARTIE

LE FOIE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE — SÉMÉIOLOGIE PATHOLOGIE HUMAINE

PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

Ligature brusque de la veine porte. (N° 48 et thèse de Louis Cruveilhier.)

La ligature expérimentale de la veine porte fut faite tout d'abord par les physiologistes, dans le but de rechercher ce que devient la sécrétion biliaire, après suppression de l'apport du sang venu de l'intestin. Dés les premières expériences on s'aperçut que cette ligature, quand elle était brusque, causait très rapidement la mort. Claude Bernard, qui avait analysé ces faits avec sa précision habituelle, attribuait la mort des animaux à la spoliation sanguine, le sang passant tout entier dans la circulation porte. Mais sous l'influence du changement dans le cours des théories médicales, on oublia vite cette théorie mécanique pour admettre avec Schiff que les animaux auxquels on a lié la veine porte meurent empoisonnés : la ligature de toutes les veines afférentes du foie supprimerait la sécrétion biliaire et les animaux seraient rapidement intoxiqués, par la rétention dans l'organisme, des éléments, qui, à l'état normal, sont éliminés par la bile.

Cette théorie fut généralement admise et était encore classique au moment où furent faites nos expériences. Cependant le professeur Roger, dans sa thése, s'était déjà élevé contre cette interprétation pathogénique. Il rejetait l'opinion de Schiff en disant que, d'une part,

il n'est pas prouvé que la ligature de la veine porte supprime complètement la sécrétion biliaire et que d'autre part, même en admettant que tous les principes de la bile soient retenus, ce n'est pas en une heure ou deux qu'ils pourraient s'accumuler en quantité suffisante pour tuer l'animal. Il a montré, en effet, qu'il faut huit à dix heures pour que le foie sécrète une quantité de bile capable de tuer l'économie. Ce chiffre, qui est un maximum, s'applique à la bile telle qu'elle est sécrétée ; or, ce qui accumule ce n'est pas la bile, ce sont les éléments de cette sécrétion, et il faudrait démontrer que ceux-ci sont aussi toxiques que la bile elle-même. Enfin l'émonction rénale doit encore protéger l'organisme, en éliminant une partie des substances toxiques qui auraient dû constituer la bile. La mort mettrait donc plus de 8 à 10 heures à se produire, si elle était due seulement à l'intoxication biliaire. Comme elle survient en une heure et même moins, il faut donc invoquer une autre cause.

Après avoir énuméré toutes ces objections, le professeur Roger est obligé de conclure que « tous ces faits contradictoires ne permettent guère une conclusion positive » et il ajoute encore : « Nous avons battu en brèche toutes les théories, nous nous garderons bien d'en proposer une nouvelle. »

C'est en présence de ces incertitudes et de ces contradictions que nous avons cherché à élucider ce problème pathogénique avec la collaboration habile et dévouée du docteur Bender, chef de clinique chirurgicale à la Faculté.

Dans une première série d'expériences nous avons cherché à savoir comment meurent les animaux auxquels on lie la veine porte, quels accidents ils présentent avant de mourir, et quelles lésions on constate à leur autopsie.

De ces seules expériences, il eut été permis de conclure que le mécanisme de la mort, à la suite de ligature brusque de la veine porte, est absolument analogue à celui d'une saignée, mais en raison des discussions qui avaient eu lieu à ce sujet, nous avons cru nécessaire d'accumuler les preuves et nous avons tenté, en dehors de nos premières expérimentations, une double série de recherches qui nous ont paru commandées par la logique. Nous nous sommes tenu le raisonnement suivant : s'il est vrai que les animaux auxquels on lie la veine porte meurent du fait de l'accumulation du sang dans le tractus gastro-intestinal, on devra s'opposer à leur mort ou tout au moins la retarder par deux procédés : ou bien en empêchant l'accès du sang dans les organes tributaires du système porte, ou bien en augmentant la masse sanguine par une transfusion. Ainsi fut

entreprise une triple série d'expériences qui ont porté sur un très grand nombre d'animaux et dont nous ne pouvons donner ici que les conclusions.

1° Les symptômes observés après la ligature sont absolument ceux que l'on constate chez un animal saigné à blanc ;

2° Les résultats de l'autopsie permettent de constater l'anémie des organes qui dépendent de la circulation générale, et l'hypérémie de ceux qui sont tributaires de la circulation porte. Tappeiner disait que le sang contenu dans ces derniers organes est en quantité insuffisante pour que sa perte ait entraîné la mort. Nous avons montré que, non seulement l'intestin, mais encore et surtout la rate, pouvaient contenir des quantités considérables de sang ; et l'on s'explique facilement que l'animal, spolié de cette grande quantité de sang, meure comme s'il avait été saigné.

3° La ligature de l'aorte au-dessus du tronc cœliaque, faite en même temps que celle de la veine porte, permet aux chiens une survie supérieure à celle qu'ils ont après ligature isolée du tronc porte. Le fait ne se comprendrait pas, en admettant la théorie qui explique la mort par insuffisance hépatique. Ne devrait-on pas produire encore plus sûrement cette insuffisance, en empêchant l'apport du sang par les artères hépatiques? Et cependant, en ce faisant, on augmente la survie. Au contraire, ce résultat, obtenu par la ligature de l'aorte, s'explique très bien si l'on admet la théorie de la spoliation sanguine : en empêchant l'accumulation du sang dans le système porte par ligature des artères afférentes, on s'oppose, de ce fait, à l'anémie brusque, ce qui explique la survie de l'animal en expérience, la mort n'arrivant pas plus vite qu'aprés ligature isolée de l'aorte;

4° La transfusion de sang ou de sérum artificiel chez les animaux auxquels on a lié la veine porte prolonge leur existence, ce qui concorde très bien avec la théorie de la spoliation sanguine. Les chiens survivent pendant quelques heures, parce qu'en augmentant leur masse sanguine on s'oppose à l'anémie mortelle.

Nous croyons donc pouvoir affirmer que, chez le chien, la mort, aprés ligature brusque du tronc de la veine porte, est due à la spoliation sanguine causée par l'accumulation du sang dans les organes tributaires de cette veine.

Ligature expérimentale de l'artère hépatique. (N° 58.)

Après avoir étudié, avec M. Ch. Dujarier, l'anatomie exacte de l'artère hépatique, nous avons pu nous rendre compte que si les recherches expérimentales sur les conséquences de la ligature de l'artère hépatique avaient donné jusqu'alors des résultats discordants, c'est qu'on s'était contenté de lier cette artère en un point quelconque de son tronc, sans s'apercevoir qu'elle émettait une branche précoce, bien avant le bouquet terminal. Or, si la ligature est faite en aval de cette branche, on conçoit que les effets produits soient nuls, la circulation pouvant se rétablir par toutes les branches collatérales.

Pour remédier à cette cause d'erreur, nous avons eu recours tantôt à l'un, tantôt à l'autre des deux procédés suivants : il nous a fallu, soit lier séparément tous les rameaux qui partent de l'artère, sans oublier la branche précoce, soit lier le tronc lui-même tout à fait à son origine et jeter, pour plus de sûreté, un fil sur la gastro-duodénale et la pylorique, double voie très importante d'anastomose avec les artères voisines.

En nous servant de cette méthode, nous avons obtenu des résultats que nous résumons ici.

Tout d'abord, dans trois de nos expérimentations, la ligature complète de l'artère hépatique faite dans les conditions que nous venons de relater n'a pas été suivie de nécrose du foie, ce qui nous a permis de supposer que ce n'est pas la seule artère nourricière du foie, d'autant que nous avons vu d'autre part que, dans les cas où les lésions se produisent, elles sont sous la dépendance de microbes que nous avons pu isoler et cultiver.

En effet, dans les deux cas où la ligature fut suivie de nécrose ou plus exactement de gangrène du foie, nous avons constaté que le tissu hépatique était envahi par un microbe anaérobie facilement décelable et cultivable, auquel nous attribuons la production des lésions constatées.

Il ne s'agit pas là d'une infection *post mortem* ou agonique : cette objection, que nous avions faite nous-même, est réfutée en raison de l'abondance des microbes et de la localisation prédominante des lésions de gangrène autour des voies biliaires, elle est réfutée aussi par ce fait que, dans une de nos opérations, nous avons réopéré le chien dix-huit heures après avoir pratiqué la ligature de l'artère hépatique ; à ce moment il n'existait pas encore de lésions nécro-

santes du foie, mais la bile prélevée dans la vésicule fut trouvée septique et contenait en abondance le bacille anaérobie que nous venons de signaler. Ajoutons enfin que, dans une de nos expérimentations, l'infection ascendante était tellement virulente que non seulement il y eut gangrène du foie, mais encore lésion ulcéreuse de la vésicule biliaire qui versa son contenu dans le péritoine, entraînant ainsi une péritonite rapidement mortelle.

Nous avons cru pouvoir — en raison de ces expérimentations — expliquer de la façon suivante les lésions constatées après ligature de l'artère hépatique : pour nous, il ne s'agit pas de nécrose simple par ligature de l'artère nourricière, mais de gangrène par développement d'un microbe anaérobie en plein parenchyme hépatique. Quant à la pathogénie de l'infection, nous en donnions au moment où parut notre mémoire l'explication suivante : les canaux biliaires irrigués par l'artère hépatique, étant privés de vaisseaux nourriciers, se laissent distendre par la bile, qui devient stagnante, favorisant ainsi l'ascension des microbes normalement contenus dans le duodénum. Ces bactéries, arrivant dans un tissu mal nourri, se développent alors d'autant plus facilement et entraînent très rapidement la gangrène du foie.

Depuis la publication de notre travail, MM. Gilbert et Lipmann ont montré que normalement les gros canaux biliaires contiennent des anaérobies ; ce peuvent donc être ces microbes et non ceux du duodénum qui provoquent la gangrène ; en dehors de cette petite modification, la conclusion de nos expériences demeure entière.

Lésions expérimentales du foie d'origine splénique. (N° 67.)

Nous avons cherché, avec M. Chauffard, à savoir : d'une part si des particules inertes introduites dans le parenchyme de la rate peuvent, par la veine splénique, gagner le tissu hépatique, s'y localiser et s'y fixer ; d'autre part, s'il était possible de reproduire expérimentalement des tuberculoses du foie d'origine strictement splénique.

Notre première série d'expériences nous a montré que si l'on fait des injections de carmin ou d'encre de Chine en plein parenchyme splénique, ou même dans le tronc de l'artère splénique, les particules colorées ne tardent pas à affluer au foie, où elles sont visibles non seulement dans les vaisseaux capillaires, mais aussi dans le tissu interstitiel, dans les cellules et en particulier dans les cellules interstitielles de Kupfer, qui sont considérablement augmentées de volume. Ces faits nous paraissent montrer, avec évidence, le rôle vecteur que joue la veine

splénique comme voie de transit, pour ainsi dire, entre le parenchyme

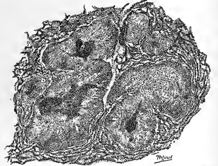


Fig. 3. — Rate d'un cobaye inoculé le 25 mars et sacrifié le 28 avril.

dont elle émane, la rate, et le parenchyme auquel elle aboutit, le foie.

L'essai de reproduction expérimentale des tuberculoses du foie, d'ori-

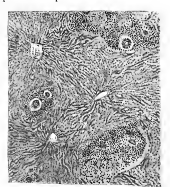


Fig. 4. — Foie du même cobaye atteint de tuberculose d'origine splénique.

gine strictement splénique, nous a donné des résultats positifs et même nous a permis d'envisager les conditions dans lesquelles la tuberculose

localisée primitivement à la rate, peut envahir le foie; nos conclusions découlent d'expériences faites par injection dans le parenchyme de la rate ou dans l'artère splénique, avec des produits tuberculeux de virulence différente. Nous avons cru pouvoir affirmer, à la suite de ces expériences, que, suivant les conditions individuelles de virulence du bacille, la tuberculose splénique peut rester solitaire et monoviscérale, ou se propager au foie suivant un type strictement splénohépatique, ou franchir le barrage hépatique pour devenir une tuberculose disséminée et polyviscérale. Ainsi s'expliquent, à côté des faits cliniques positifs de Rendu et Widal, de Moutard-Martin et Lefas, dans lesquels il y eut tuberculose spléno-hépatique, les faits négatifs tels que celui que nous avons publié avec M. Achard et dans lesquels la bacillose splénique n'avait pas été infectante pour le foie.

SÉMÉIOLOGIE

L'épreuve de la glycosurie alimentaire. (Nos 15, 18, 30, 33.)

L'épreuve de la glycosurie alimentaire, qui apparut aux premiers observateurs, comme très simple à interpréter, a semblé plus complexe à mesure qu'on l'étudiait davantage et que, partant, on la connaissait mieux.

Nous avons montré, par toute une série d'arguments cliniques et anatomiques, que cette épreuve méritait d'être conservée, mais à condition de savoir l'interpréter. Avec M. Achard nous avons insisté sur ce fait qu'il s'agit là d'un procédé d'exploration indirecte des fonctions hépatiques, car ces fonctions ne sont pas les seules qu'elle mette en jeu.

Il faudrait, pour être renseigné d'une façon exacte, savoir quel est le pouvoir glycolytique des tissus des malades que l'on examine, et sur ce point nos connaissances sont bien peu avancées; il faut aussi tenir compte de l'absorption digestive et de la perméabilité rénale, dont les troubles peuvent mettre obstacle à l'apparition de la glycosurie, alors même que le foie est profondément altéré et incapable de retenir le sucre.

Ces réserves étant faites, nous arrivions à cette conclusion que les résultats que donne l'épreuve de la glycosurie alimentaire renseignent exactement sur l'état de la cellule hépatique, à condition que l'on tienne compte des causes d'erreur. Mais il en est de ce procédé comme

de tous les autres : il n'est pas absolument pathognomonique et doit être contrôlé par d'autres méthodes.

L'épreuve du bleu de méthylène et les éliminations urinaires au cours des maladies du foie. (N[os] 21, 24, 40, 60.)

L'examen des urines, quand il est fractionné, peut permettre de faire une série de constatations importantes en clinique, et c'est grâce à ce mode d'étude que nous avons pu mettre en relief, avec M. Chauffard, certains caractères bien particuliers de l'élimination urinaire au cours des maladies du foie.

Un premier point, acquis par l'étude fractionnée des urines combinée avec l'épreuve du bleu de méthylène, est que l'élimination de la substance colorante se fait d'uue façon intermittente chez les malades dont le foie est insuffisant. Il ressort même de nos études que les intermittences dans l'élimination sont d'autant plus précoces et nombreuses, pour un cas donné, que le fonctionnement de la cellule est plus gravement compromis.

Il semble, en somme, que l'intermittence dans l'élimination du bleu, suivant qu'elle est plus ou moins répétée et précoce, ne reste pas un simple élément de diagnostic, mais devient en même temps un élément de pronostic ; le symptôme non seulement décèle la lésion cellulaire du foie, mais en donne comme la mesure.

Si maintenant nous essayons de comparer l'élimination urinaire fractionnée des sujets sains et des malades atteints d'insuffisance hépatique, nous constatons des différences capitales, qui nous ont permis de comprendre la physiologie pathologique de l'élimination intermittente du bleu.

Chez les sujets sains, en recueillant les urines de deux heures en deux heures, il nous a semblé que l'élimination ne se faisait pas d'une façon régulière et présentait deux ou trois maxima par vingt-quatre heures, et nous avons vu que ces augmentations dans la quantité d'urine s'accompagnent d'une sécrétion plus abondante de l'urée et de tous les matériaux fixes ; il semble, par conséquent, que le fonctionnement de la glande rénale soit plus actif à certains moments.

Chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, l'élimination urinaire nous a paru spéciale, et le point qui a attiré notre attention, c'est qu'en recueillant les urines toutes les deux heures, on constate dans l'élimination ; des minima au moment desquels les substances dissoutes, l'urée, les pigments biliaires sont très diminués, et à ces

minima correspondent souvent une élimination aqueuse exagérée : c'est ce que nous avons appelé le type dissocié de l'élimination urinaire.

Nous pensons que, chez ces sujets, de par l'intervention du foie malade, le rythme des phénomènes biologiques se modifie profondément. Il semble que les cellules hépatiques insuffisantes envoient ou laissent passer par intervalles, dans la circulation, des substances qui sont toxiques pour les cellules des tubes contournés dont les fonctions sont momentanément entravées. Par le fait de cette inhibition, le mécanisme physiologique de la sécrétion rénale est comme dissocié : les glomérules conservent leur activité propre et éliminent l'eau urinaire, alors que les épithéliums des tubuli entrent en état d'inertie fonctionnelle et ne laissent plus passer, qu'en proportions minimes, leurs produits de sécrétion (urée, matières solubles, pigments biliaires, etc.). Le fait est intéressant à rapprocher de cette notion bien connue en histologie pathologique : que les lésions rénales secondaires aux lésions hépatiques commencent et prédominent au niveau des épithéliums tubulaires.

Dès lors, nous étions en droit de dire que l'élimination intermittente du bleu chez les sujets atteints de maladies du foie n'est pas un fait isolé, mais l'expression objective, la mise en évidence, par un procédé expérimental, d'un phénomène plus général et par cela même bien plus important. Mais, au point de vue clinique, on doit attribuer à l'intermittence de l'élimination du bleu une grande valeur : elle décèle la lésion hépatique, elle la mesure, elle montre le mode spécial de retentissement des altérations du foie sur la fonction rénale.

Étude des fonctions du foie au cours d'une série d'affections
(Nos 30, 35, 35, 47, 52, 53, 60 et thèses de Dausset et de Borrel.)

Comme c'est l'état fonctionnel de la cellule hépatique qui commande le pronostic dans la plupart des maladies du foie, nous avons recherché quels résultats pourrait nous donner l'étude des fonctions du foie au cours d'un grand nombre de maladies hépatiques ou extra-hépatiques.

Dans les cirrhoses (nº 35), nous avons montré que l'insuffisance hépatique est loin d'être constante, et que notamment dans les cas de cirrhose hypertrophique biliaire on ne la rencontre qu'au moment des poussées fébriles. Depuis que nous avons publié ces constatations, le professeur Gilbert a montré que non seulement il n'y avait pas anhépatie dans ces cas, mais qu'il y avait même le plus souvent hyperhépatie.

Ce sont des faits de ce genre que nous avons mis en relief, avec MM. Gilbert et Lereboullet, dans la cirrhose pigmentaire diabétigène (nos 52, 53), et nous avons pu ainsi admettre que la glycosurie est due, dans ces cas, à l'hyperhépatie.

Dans les ictères infectieux (n° 50), l'insuffisance hépatique existe pendant la période aiguë, elle disparaît au moment de la crise; mais si elle persiste à ce moment, malgré l'existence de la polyurie, on peut — comme dans une de nos observations — annoncer une rechute.

Dans la colique hépatique (n° 47) nous avons constaté, avec le professeur Gilbert, un arrêt inhibitoire des fonctions du foie. En étudiant le chimisme hépatique au moment de la crise douloureuse et dans les jours qui suivirent, nous avons noté qu'il existe, au moment de la crise, des signes d'anhépatie fonctionnelle qui se traduisent par l'hypo-azoturie, par la glycosurie alimentaire, par l'indicanurie et par l'élimination intermittente du bleu.

La colique hépatique exerce donc, sur les cellules du foie, une action réflexe qui entraîne un arrêt passager de leurs fonctions. L'anhépatie d'ailleurs est transitoire, et au bout de cinq à six jours le chimisme hépatique redevient normal.

Déjà l'on avait signalé la glycosurie dans la lithiase biliaire, mais on n'avait pas saisi la véritable raison de cette coïncidence. Les uns l'avaient rencontrée dans presque tous les cas, les autres exceptionnellement. A la vérité, elle existe ou fait défaut, selon le mode d'alimentation des malades, et pour la susciter il suffit de leur faire prendre un peu de sucre ou des aliments se transformant en sucre.

La notion de l'arrêt inhibitoire des fonctions du foie dans la colique hépatique est utile au double point de vue du diagnostic et du traitement; elle peut servir au diagnostic non seulement pendant la crise, mais aussi rétrospectivement, car l'anhépatie dure quelques jours. Elle fournit, d'autre part, l'indication du repos et du régime lacté non seulement pendant la crise, mais pendant les jours qui suivent.

Enfin, à un point de vue purement spéculatif, la notion nouvelle de l'impotence fonctionnelle du foie amenant la réalisation d'un véritable diabète aigu par anhépathie, est des plus suggestives. Chez certains sujets, l'état transitoire qu'amène la colique hépatique se montre permanent; quelquefois même il semble que ce soit à la suite d'une colique hépatique qu'un tel état se soit installé : dans les deux cas, le diabète sucré, par insuffisance hépatique ou par anhépatie chronique, se trouve constitué.

Dans la chlorose (n° 35) nous avons constaté, avec le professeur Gilbert, tantôt une insuffisance hépatique totale, c'est-à-dire portant sur

toutes les fonctions du foie, tantôt une insuffisance partielle, c'est-à-dire ne portant que sur une partie de celles-ci. Il s'agit d'ailleurs, dans tous les cas, d'une petite insuffisance, d'une hypohépatie, selon l'expression du professeur Gilbert, c'est-à-dire d'un trouble fonctionnel léger absolument latent, ayant besoin d'être recherché pour être mis en évidence.

Nous n'avons pas cherché à démontrer que cette hypohépatie est le *primum movens* de la chlorose; bien au contraire, nous estimons qu'elle est secondaire et due à la diminution du fer hépatique, comme nous l'expliquerons longuement dans un des paragraphes suivants.

PATHOLOGIE HUMAINE

Ictères. (Nos 34, 36, 37, 46, 55, 56, 57 et thése de Borrel.)

Avec le professeur Gilbert, nous avons attiré l'attention sur une série de points intéressants de l'histoire des ictères : nous avons utilisé le procédé de Salkowski, dont on ne s'était pas servi en clinique jusqu'alors, ce qui nous a permis d'arriver à des conclusions rigoureuses sur le pouvoir tinctorial des pigments biliaires normaux et anormaux.

La recherche de ces pigments dans le sang nous a montré la fréquence de la cholémie, et nous avons pu, de cette façon, nous rendre compte du rôle que jouent ces pigments dans la production de la somnolence des hépatiques, qui est en réalité due à leur action sur les centres nerveux.

Mais ce n'est pas seulement dans le sang que nous avons constaté les matiéres colorantes de la bile, nous avons pu les mettre en relief aussi dans le liquide céphalolo-rachidien, au cours d'accidents nerveux liés à l'ictére grave. Dans leurs recherches ultérieures sur le chromo-diagnostic, MM. Widal et Sicard n'ont pas retrouvé le pigment biliaire : c'est que, sans doute, ils ne se sont pas adressés à des cas analogues aux nôtres, car encore depuis la publication de nos premiéres observations nous avons pu, avec le professeur Gilbert, mettre en relief, par les procédés les plus précis, l'existence des pigments biliaires dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints d'ictére avec accidents nerveux.

Il nous a été donné aussi de collaborer aux premiers travaux du professeur Gilbert sur la cholémie familiale. Avec lui, nous avions

déjà essayé de préciser la valeur de l'ictère acholurique; avec lui et P. Lereboullet, nous avons ensuite étudié l'ictère familial et la diathèse biliaire. Mais ces études n'étaient alors qu'à leur début et l'on sait combien la question a été amplifiée depuis, grâce aux très intéressants travaux de MM. Gilbert et Lereboullet.

Congestion atrophique du foie. (N° 77.)

Nous avons observé, avec le professeur Gilbert, trois asystoliques dont nous avons pu faire l'autopsie, et dont le foie était nettement diminué de volume, quoiqu'il présentât tous les caractères histologiques de la congestion passive simple du foie, sans adjonction d'aucun élément de sclérose.

En nous appuyant sur d'autres faits cliniques dans lesquels le foie congestionné fut d'abord hypertrophié, puis atrophié, nous sommes arrivés à cette conclusion, que la diminution de volume de ce viscère est due à la disparition progressive des cellules hépatiques. Cette hypothèse est confirmée par ce fait que les malades succombent souvent avec tous les signes de l'insuffisance hépatique; d'autre part, l'examen histologique nous a montré que, dans ces foies congestionnés et atrophiés, les cellules hépatiques sont réduites à leur plus simple expression, les parois des capillaires dilatés sont à peine séparées par un tissu vaguement fibroïde dans lequel on a peine à reconnaître, çà et là, des vestiges de cellules hépatiques.

Cirrhose veineuse latente. (N° 2.)

Nous avons rapporté l'histoire anatomo-clinique d'une malade qui, après avoir eu tous les signes classiques d'une cirrhose de Laënnec, présenta une diminution, puis une disparition de son ascite et put survivre pendant vingt-cinq ans. Il ne s'agissait là que d'une guérison apparente de la cirrhose, car, à l'autopsie de la malade, nous avons constaté des lésions très anciennes de cirrhose bi-veineuse.

Cette observation, publiée avec les détails cliniques et anatomiques qu'elle comportait, a servi de type à la description que MM. Gilbert et Surmont ont donné, depuis lors, de la cirrhose veineuse latente.

Cirrhose biliaire. (Nos 59, 64 et thèse de Boutron.)

Avec M. Parmentier, nous avons publié une observation typique d'ostéo-arthropathies et d'arthrites, survenues chez un malade atteint de cirrhose hypertrophique biliaire (no 64), et, après avoir éliminé la possibilité de toute autre cause, nous sommes arrivés à cette conclusion que les doigts hippocratiques d'une part, les arthrites d'autre part, étaient bien sous la dépendance de la cirrhose biliaire. Nous avons émis, au sujet de cette observation, la théorie que ces accidents étaient causés par l'angiocholite chronique et ses conséquences. A notre avis, l'altération humorale due a la présence dans le sang des pigments et acides biliaires joints aux substances nocives qui proviennent de l'infection atténuée et chronique des voies biliaires, explique la production de cette ostéo-arthropathie que l'on pourrait appeler biliaire, par opposition à l'ostéo-arthropathie pneumique.

Avec le professeur Gilbert (no 59), nous avons mis en relief l'existence d'un *type spécial de cirrhose biliaire que l'on peut nommer microsplénique*, car il est caractérisé par ce fait essentiel que la rate est atrophiée ou tout au moins n'est pas augmentée de volume, malgré l'existence d'une cirrhose hypertrophique avec ictère chronique. Des deux cas que nous avons publiés, l'un fut suivi d'autopsie et montra une hypertrophie hépatique considérable avec lésions macroscopiques et histologiques de cirrhose biliaire et atrophie scléreuse de la rate. Cette forme paraît se développer plus particulièrement dans l'âge mur et même dans la vieillesse, et, en raison de l'âge des malades et de l'absence d'hypertrophie splénique, on serait tenté de croire — si l'on ne connaissait pas l'existence d'une telle forme — à une cirrhose biliaire par obstruction.

Cirrhose hypertrophique diffuse. (No 65.)

Avec le professeur Gilbert, nous avons décrit cette forme si spéciale de cirrhose, dont cet auteur avait déjà publié une observation avec Marcel Garnier.

Nous avons montré que ce type morbide est assez fréquent et que si, jusqu'alors, il n'avait pas été vu, c'est qu'on le confondait avec la cirrhose graisseuse dont il a, en effet, la même étiologie, c'est-à-dire association de tuberculose et d'alcoolisme, quoique ce dernier facteur puisse être suffisant.

Cliniquement, même analogie, quoiqu'on puisse dire que le foie est plus dur avec un bord antérieur moins arrondi. De même l'ictère est moins marqué et l'ascite plus habituelle. Mais ce sont là des caractères de second ordre et si l'on ne retient que leurs traits cliniques fondamentaux, cirrhose graisseuse et cirrhose diffuse se ressemblent

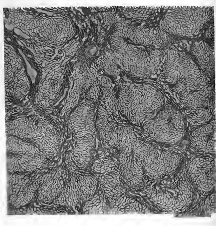


Fig. 5. — Cirrhose hypertrophique diffuse. Grossissement de $\frac{25}{1}$.

singulièrement : elles ont la même marche rapide, la même évolution pour ainsi dire aiguë vers la mort.

Le plus souvent, ce ne seront donc que les caractères anatomiques qui permettront la différenciation. Et même à ce point de vue, au premier abord, l'erreur est encore possible, car dans les deux cas le foie est augmenté de volume et de poids, il est lisse et pâle. Mais qu'on l'étudie de plus près, et l'on s'apercevra que son bord antérieur n'est que faiblement arrondi, qu'il n'a pas l'odeur de foie gras et qu'il ne donne pas de graisse au raclage. Et surtout un examen histologique, même sommaire, montre la différence essentielle : il s'agit bien là, comme dans la cirrhose graisseuse, d'une sclérose bi-veineuse et péricapillaire, mais il n'y a pas de trace de dégénérescence graisseuse.

Cirrhose tuberculeuse partielle. (N° 42.)

Nous avons observé, avec le professeur Gilbert, un cas dans lequel la tuberculose avait produit des lésions différentes, selon les lobes : on

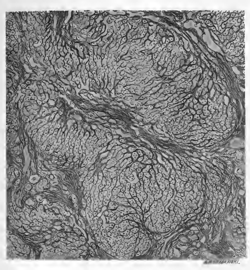


Fig 6. — Cirrhose hypertrophique diffuse. Grossissement de $\frac{55}{1}$.

pourrait presque dire qu'il s'agissait d'une pièce de démonstration indiquant la série de lésions que la toxine tuberculeuse est capable de déterminer au niveau du foie. Au niveau du lobe gauche, on constatait surtout des lésions scléreuses (grandes travées fibreuses dissociant sans aucune régularité le tissu hépatique); dans le lobe droit, il y avait de nombreux follicules tuberculeux et des lésions cellulaires multiples.

Pyléphlébite oblitérante. (Nos 23, 29 et thèse de Roussel.)

Nous avons observé deux cas de pyléphlébite oblitérante survenus, l'un chez un malade atteint de néphrite interstitielle avec ulcérations intestinales, l'autre chez un cirrhotique et ayant hâté l'évolution fatale sans que les symptômes aient été sensiblement modifiés et sans que l'on constate à l'autopsie d'infiltration sanguine dans le domaine de la veine porte.

Dans le premier cas, la mort survint rapidement en quelques heures, avec tous les symptômes d'une hémorragie intestinale. A l'autopsie, l'intestin infiltré de sang dans ses parois et sa cavité, la rate énorme et gorgée de sang, ressemblaient à ces organes congestionnés à l'extrême, dont nous avons parlé en faisant allusion à nos expérimentations de ligature brusque de la veine porte.

Nous expliquons la différence anatomique et clinique entre ces deux cas par ce fait que, dans le second seulement, il existait des lésions hépatiques d'ancienne date qui avaient permis le développement d'une abondante circulation collatérale.

Dans le premier cas, les phénomènes se sont déroulés comme s'il y avait eu ligature brusque de la veine porte.

Le foie et le fer. (Nos 100 et 101.)

J'ai entrepris, sur ce sujet, toute une série de travaux que je continue depuis six ans.

Le titre de ce travail peut surprendre au premier abord et l'on est en droit de demander quel intérêt il y a, pour le médecin, à faire un tel rapprochement. Mais, pour peu qu'on réfléchisse et qu'on se rappelle les travaux très importants de Quincke sur la sidérose hépatique, ceux de Hanot et de Chauffard sur les cirrhoses pigmentaires, au sujet desquels s'est exercée la sagacité de tant de médecins; si l'on pense, d'autre part, au rôle hématopoïétique et hématolytique dont est chargé le foie, et si l'on a présentes à la mémoire les belles recherches de Dastre et Floresco sur la fonction martiale du foie, on comprendra que cette étude des rapports du foie et du fer, quoiqu'elle n'ait pas encore été envisagée de cette façon dans nos traités usuels de pathologie, n'en mérite pas moins de retenir l'attention des médecins, auxquels elle apporte des données pathologiques et thérapeuti-

ques intéressantes, basées sur des connaissances précises en physiologie.

Ce sont les travaux de Quincke, en 1875, qui ont attiré l'attention sur un état particulier du foie qu'on dénomme *sidérose hépatique*. Cet état morbide se caractérise par une coloration vert-noire que prend le foie sous l'influence du sulfhydrate d'ammoniaque : il est dû à l'augmentation du fer contenu dans e foie. C'est donc à Quincke que revient le mérite d'avoir mis en relief ce fait, non encore étudié, que, dans certaines conditions cliniques et expérimentales, la richesse du foie en fer peut augmenter.

Neumann montra, par la suite, que le fer s'accumule très fréquemment sous forme de pigments, et il créa le terme d'*hémosidérine* pour indiquer toutes les combinaisons de l'organisme qui donnent la réaction ferrique et le terme d'*hémofuchsine* qui comprend tous les pigments qui ne donnent pas la réaction ferrique.

Recklinghausen étudia à son tour l'augmentation du fer hépatique et confondit sous le nom d'*hémochromatose* tous les pigments, qu'ils donnent ou non la réaction ferrique.

La définition exacte de ces trois termes était nécessaire, car, dans nos Traités classiques, ils sont souvent employés l'un pour l'autre, alors qu'ils répondent à des notions bien différentes ; en tout cas, ils sont bien moins précis que l'expression française de *rubigine* ou de *pigment ocre*. Les auteurs allemands se rendaient compte d'ailleurs que les termes employés par Quincke, Neumann et Recklinghausen n'avaient pas une base suffisamment scientifique, et Kunkel essaya de découvrir la nature chimique des pigments ferrugineux, qui ne fut en réalité précisée que plus tard par Auscher et Lapicque.

Mais auparavant, les médecins français étaient venus apporter des documents anatomocliniques de la plus haute importance. Sous le nom de *cirrhose hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré*, Hanot et Chauffard décrivirent un type morbide des mieux caractérisés, sur lequel les travaux se sont tellement multipliés que nous ne pouvons même pas donner une faible idée de l'abondante littérature publiée à ce sujet. Disons cependant que les travaux de Letulle ont singulièrement élucidé la structure histologique de ces lésions ; rappelons aussi que Gilbert, en montrant que les pigments contenus dans le foie présentent très nettement la réaction ferrique, permit de rapprocher ces faits de ceux qu'avaient étudiés les auteurs allemands et qui étaient très mal connus en France, jusqu'à ce que, dans ces dernières années, Jeanselme et Papillon, puis nous-même, en ayons repris l'étude.

Les physiologistes français, de leur côté, cherchèrent à préciser la nature exacte des pigments au sujet desquels Neumann et Zaleski n'avaient pas pu conclure d'une façon précise. Lapicque et Auscher montrèrent qu'il s'agissait d'un hydrate ferrique et proposèrent de donner à ce pigment le nom de rubigine.

A partir de ce moment, Lapicque commença toute une série de travaux du plus haut intérêt sur les mutations organiques du fer chez les vertébrés et fournit une méthode d'étude, grâce à laquelle Dastre, dans le laboratoire duquel ces travaux avaient été faits, put à son tour, en collaboration avec Floresco, étudier le fer hépatique et la fonction martiale du foie.

C'est en tenant compte de ces données nouvelles fournies par les physiologistes, que j'ai essayé de reprendre l'étude anatomique, clinique et pathogénique des pigmentations hépatiques; j'ai montré, dans une série de travaux, que le pigment ocre ne devait pas être considéré comme un produit de dégénérescence hépatique, mais comme une réserve que l'organisme peut utiliser dans certaines conditions; avec Gilbert et Lereboullet, nous avons insisté sur ce fait que les fonctions des cellules hépatiques bourrées de pigments ne sont pas diminuées mais sont même exagérées, et nous avons admis que le diabète, observé au cours de la cirrhose pigmentaire, est dû à l'hyperfonctionnement de la cellule hépatique.

Cette notion de l'hyperhépatie des cellules très riches en fer m'a amené à étudier, par opposition, les états morbides dans lesquels le foie est très peu riche en fer; j'ai constaté que, dans ces cas, le fonctionnement de la cellule est entravé; enfin, par une conclusion toute naturelle, j'ai cherché à activer la fonction de la cellule hépatique par la médication martiale, et les résultats obtenus ont été encourageants.

Telle est la série des travaux qui ont été faits sur les rapports du fer et du foie. Ainsi donc, on le voit, les variations de la teneur du foie en fer ont été vues d'abord à l'état pathologique par les médecins. Partant de ces faits, les physiologistes, après avoir constaté la réalité de ces abondants dépôts de fer dans le foie, ont étudié les variations, non plus pathologiques, mais physiologiques, chez les vertébrés et chez les invertébrés : ils ont pu ainsi, non seulement mettre en lumière les rapports du fer hépatique avec l'hématopoièse, mais encore décrire la fonction martiale du foie. Ces notions ont alors, par un juste retour des choses, éclairé les faits constatés d'abord par les médecins; aussi serait-il illogique, à l'heure actuelle, de séparer l'étude de ces notions successivement acquises et qui se complètent mutuellement.

Augmentation pathologique du fer hépatique. (N° 101.)

A l'état normal, le fer hépatique provient des déchets globulaires d'une part, de l'alimentation d'autre part. Nous devons ajouter en outre que, à l'état physiologique, la cellule hépatique n'est pas capable d'accumuler tout le fer qui lui est apporté : il y a une limite de surcharge ferrique qu'elle ne peut dépasser tant qu'elle reste normale. Mais dans certains cas morbides, ses fonctions sont surexcitées, il y a hyperhépatie, selon l'expression du Professeur Gilbert, et alors le fer peut s'accumuler en très grandes quantités.

De ces notions essentielles, découle cette conception que le fer peut augmenter dans le foie à l'état pathologique, dans deux conditions principales : ou bien parce que l'apport ferrugineux est très considérable (il s'agit alors de destruction exagérée des globules rouges, car le fer apporté par l'alimentation varie bien peu) ou bien parce que la cellule du foie est en état d'hyperhépatie.

A ces deux pathogénies correspondent deux états pathologiques différents : d'une part la *sidérose pigmentaire*, qui est due à une destruction exagérée des globules rouges; d'autre part, la *cirrhose pigmentaire*, qui, d'après les recherches que nous avons faites avec Gilbert et Lereboullet, est fonction d'hyperhépatie. Nous allons successivement résumer les notions les plus importantes concernant les deux états morbides.

Sidérose pigmentaire du foie. (N° 101.)

A l'état normal le foie, bien qu'il contienne du fer, ne présente pas la réaction ferrique, c'est-à-dire qu'un fragment ou une coupe histologique plongée successivement dans le ferrocyanure et dans l'acide chlorhydrique, ne prend pas la couleur bleu de Prusse caractéristique.

On peut dire, d'après Quincke, qu'il y a sidérose dès que cette réaction est positive, et, s'il existe des granulations, on dit qu'il s'agit de sidérose pigmentaire. Ce dernier état est de beaucoup le plus caractéristique et permet d'affirmer, en dehors de tout dosage chimique, une exagération très notable de la quantité de fer contenue dans le foie.

J'ai recherché systématiquement cette réaction ferrique sur les

foies provenant de toutes les autopsies que j'ai faites pendant plusieurs années, et j'ai pu constater que la sidérose pigmentaire du foie est bien plus fréquente qu'on ne l'avait supposé jusqu'alors.

Les maladies qui la provoquent, sont particulièrement celles qui s'accompagnent d'une destruction exagérée des globules sanguins les épanchements hématiques sous-cutanés (purpura, ecchymoses trés étendues) ou à l'intérieur des séreuses (pleurésies et péritonites hémorragiques, hématomes divers, etc.) tiennent le premier rang parmi les causes déterminantes; il faut citer ensuite l'anémie pernicieuse qui, dans les formes orthoplastiques tout au moins, donne lieu à une sidérose des plus accentuées. Enfin les intoxications et les infections capables de détruire beaucoup d'hématies, s'accompagnent d'une augmentation du fer hépatique.

Il est facile, d'ailleurs, de prouver le rôle que jouent ces différents facteurs étiologiques, puisqu'on peut reproduire très facilement la sidérose. Il suffit pour cela d'injecter aux animaux du sang dans une séreuse ou dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou encore de les intoxiquer avec un poison du sang (la toluylène-diamine, par exemple) pour provoquer une augmentation du fer hépatique.

Étant donné qu'il est facile expérimentalement de provoquer la sidérose, j'ai cherché à savoir si la surcharge du foie en fer devait être considérée comme une dégénérescence, ainsi qu'on l'avait supposé jusqu'alors, comme en fait foi l'expression de « dégénérescence pigmentaire » employée dans les Traités classiques parus avant notre travail. Or, les recherches que j'ai faites avec le professeur Gilbert ont montré que les cellules hyper-ferrugineuses non seulement ne sont pas dégénérées, mais qu'elles ont, au contraire, un fonctionnement exagéré. Ces constatations, qui peuvent paraître anormales au premier abord et que nous n'avions enregistrées que sous toutes réserves, sont à rapprocher des recherches faites par Paul Carnot et Deflandre, et confirmées ultérieurement par Leeb. Ces auteurs ont montré la vitalité particulière que présentent les cellules épidermiques pigmentées; en effet, si l'on greffe de l'épiderme noir sur de la peau blanche, on voit que la greffe noire est en extension rapide et que les cellules pigmentées l'emportent, dans la lutte pour la vie, sur les cellules albinos; par contre, la greffe blanche n'évolue pas sur fond noir. De même, si l'on provoque, à la limite du territoire blanc noir, une rénovation rapide par cautérisation, les cellules pigmentées se multiplient plus rapidement et la cicatrice est, en grande partie, envahie par l'épiderme noir.

La suractivité des cellules pigmentées semble donc être un pro-

cessus général, quel que soit le pigment, mais, de plus, le fer en lui-même a une action excitante sur laquelle nous nous expliquerons dans un instant et que nous rapprocherons du rôle général des substances minérales dans l'organisme. On conçoit donc, dans ces conditions, que la cellule hépatique puisse avoir ses fonctions excitées par le fait de la présence du pigment ferrugineux.

D'ailleurs, en clinique, nous avons pu nous rendre compte du fonctionnement exagéré de certains foies que nous avons trouvé bourrés de rubigine au moment de l'autopsie; de même Gilbert et Garnier ont constaté les premiers qu'il pouvait y avoir hyperhépatie au cours de l'anémie pernicieuse.

Ces données cliniques, jointes aux constatations expérimentales, montrent donc bien que les pigments ferrugineux contenus dans la cellule hépatique ne sont pas un produit de dégénérescence, et nous croyons même avoir montré qu'ils peuvent constituer une sorte de réserve dont l'organisme pourra se servir, dans certaines conditions, pour l'hématopoiésc. C'est ainsi que, si l'on prend deux lapins et que, aprés avoir provoqué chez un seul de la sidérose expérimentale, on saigne à blanc ces deux animaux, on constatera que celui dont le foie présentait une accumulation ferrugineuse, reformera ses globules rouges beaucoup plus vite que l'autre.

Ainsi donc, la sidérose pigmentaire du foie doit être considérée non pas comme une maladie autonome, ayant des symptômes, une évolution et un pronostic spécial, mais comme un état du foie, consécutif à toute une série de causes, et, en particulier, aux maladies qui détruisent les globules rouges. C'est la maladie causale, qui commande l'évolution et le pronostic, car la sidérose pigmentaire en elle-même ne doit pas être considérée comme une maladie du foie puisque, d'une part, en effet, les fonctions de cet organe sont légérement excitées par le dépôt ferrugineux qui, d'autre part, constitue une réserve que l'organisme peut utiliser dans certaines conditions.

Cirrhoses pigmentaires. (Nos 85 et 101.)

Il est une premiére notion que je crois capitale au sujet des cirrhoses pigmentaires, à savoir que, sous ce nom, on a décrit des affections très différentes, et une comparaison va me permettre d'expliquer clairement ma pensée à ce sujet.

Sous le nom de cirrhoses graisseuses, on ne décrit pas toutes les cirrhoses qui s'accompagnent de dégénérescence graisseuse; eh bien!

de même, je crois qu'on ne devrait pas décrire sous le nom de cirrhoses pigmentaires, tous les cas dans lesquels une cirrhose s'accompagne d'infiltration du foie par la rubigine. C'est pour avoir mis sur le même rang les formes dans lesquelles la pigmentation ferrugineuse n'est soupçonnée qu'à l'autopsie et celles qui ont une allure clinique rappelant la description de Hanot et Chauffard, c'est pour avoir fait cette confusion que la description clinique et l'étude pathogénique ont été obscurcies comme à plaisir.

Il me semble qu'il y a lieu de partager en trois groupes les observations recueillies jusqu'alors sous le même nom.

— Dans un premier groupe se place la *sidérose d'origine sanguine survenant chez un malade atteint de cirrhose.* Toutes les causes que nous venons d'étudier dans le paragraphe précédent, et qui peuvent provoquer la sidérose chez un sujet normal, peuvent agir de même chez un malade atteint de cirrhose. Il s'agit alors d'une sidérose pigmentaire du foie, tout à fait analogue aux cas que nous venons de de décrire dans le paragraphe précédent.

Prenons un exemple que l'on voit fréquemment, c'est-à-dire un sujet cirrhotique qui présente des hémorragies multiples sous la peau, dans les muqueuses ou dans les séreuses. A l'autopsie d'un tel malade on trouvera une infiltration ferrugineuse des cellules du foie, tout comme on en aurait trouvé chez ce même malade, s'il n'avait eu de cirrhose mais qu'il eût présenté néanmoins les mêmes symptômes purpuriques.

On ne peut pas dire, dans ces cas, qu'il y a cirrhose pigmentaire, pas plus qu'on ne dirait d'un malade qu'il a une cirrhose graisseuse parce que, par suite d'infection ou d'intoxication surajoutée, il s'est produit un certain degré de stéatose au cours d'une cirrhose à évolution chronique.

En parcourant les observations de cirrhoses pigmentaires qui ont été publiées, on en trouve un grand nombre qui répondent à ce type morbide ; il faut, de toute évidence, les séparer de la cirrhose pigmentaire vraie.

— Les *cirrhoses paludéennes pigmentaires* méritent, de même, une description à part. Sans doute, elles se rapprochent beaucoup plus que les précédentes de la forme que nous voulons isoler, mais cependant il intervient, dans leur production, un élément sanguin dû à la destruction des globules rouges et un élément pigmentaire dû au parasite lui-même, qui en font une forme tout à fait spéciale.

— *Les cirrhoses pigmentaires vraies.* — Si l'on fait abstraction des observations qui se rapportent aux deux catégories précédentes, il

reste une série de faits qui méritent d'être groupés, car ils ont des symptômes analogues, des lésions identiques, et peuvent être expliqués par une pathogénie tout à fait différente de celle qui s'applique aux cas précédents.

Il s'agit toujours de malades sur lesquels l'attention est attirée par leur coloration bronzée et chez lesquels on constate une cirrhose hypertrophique avec ascite, de telle sorte que le nom de *cirrhose bronzée* que l'on pourrait appliquer à cette maladie en résumerait bien les deux caractères principaux.

Un autre élément clinique est souvent constaté ; c'est le diabète sucré qui est très fréquent, on pourrait même dire constant, à un moment quelconque de l'évolution. Mais le sucre urinaire, souvent très abondant au début de la maladie, peut être éliminé en quantité moindre plus tard, et même faire totalement défaut.

Cette constatation cadre bien avec la pathogénie que nous avons proposée avec Gilbert et Lereboullet ; nous croyons que, dans ces cas, il s'agit d'une augmentation du fer hépatique causée non pas par une destruction exagérée des globules rouges, mais par une sorte d'appétit exagéré des cellules hépatiques pour le fer, par suite d'une hyperhépatie qui se traduit en outre par l'augmentation de volume du foie, l'excrétion exagérée de l'urée et la glycosurie. A la longue, les cellules peuvent se fatiguer du fait même de leur excès de fonctionnement, et c'est alors que la glycosurie peut diminuer ou disparaître, en même temps que cessent l'azoturie et les autres signes de l'hyperhépatie.

Anatomiquement, d'ailleurs, ces cirrhoses pigmentaires sont bien différentes de la sidérose pigmentaire d'origine sanguine, d'abord au point de vue de l'abondance des dépôts ferrugineux qui sont beaucoup plus considérables au cours des cirrhoses bronzées, mais aussi au point de vue de la distribution des pigments.

Quand la rubigine est formée par suite d'une fragilité particulière des globules rouges, on trouve toujours des pigments en quantité considérable au niveau des reins ; c'est une signature anatomique constante de leur origine hématique. Au contraire, quand la production de la rubigine est due à une hyperhépatie, le rein est rarement infiltré. En revanche, les ganglions (surtout ceux de l'abdomen, mais aussi ceux du médiastin) constituent un véritable minerai de fer, comme si l'élimination des pigments se faisait d'une façon presque exclusive par la voie lymphatique : c'est tout au moins notre opinion personnelle qui explique d'ailleurs pourquoi les pigments, si abondants dans les voies lymphathiques, ne sont que très rarement cons-

tatés dans le sang circulant et au niveau des reins. Nous pensons que si le pigment devient trop abondant au niveau du foie, il est charrié tout d'abord par les vaisseaux lymphatiques et non par les vaisseaux sanguins ; on le constate alors qui infiltre tous les lympathiques de l'abdomen, et en particulier les ganglions.

Dans un second stade, les lymphatiques du médiastin sont envahis ainsi que leurs ganglions. Il semblerait que de là les pigments dussent fuser très vite et très facilement dans le sang. En réalité, on dirait qu'une adhérence intime les retient à la circulation lymphatique qu'ils peuvent envahir toute entière en suivant un chemin rétrograde, et c'est, selon nous, par voie lymphatique, que les pigments arrivent aux différentes glandes et à la peau. Il y a des infections qui progressent par voie lymphatique sans que le microbe pénètre dans le sang circulant ; il nous semble qu'il en est de même pour la rubigine au cours des cirrhoses pigmentaires et l'on peut comprendre, de cette façon, que les localisations pigmentaires soient différentes de celles que l'on constate quand les pigments sont dus à une fragilité particulière des globules rouges, qui peuvent être détruits au niveau de tous les organes que baigne le sang circulant, en particulier le foie et les reins.

Ainsi donc, la cirrhose bronzée constitue un type morbide bien défini, qu'il faut différencier non seulement de la sidérose simple, mais de la sidérose qui survient chez les cirrhotiques et même des cirrhoses paludéennes.

Elle se caractérise par son allure clinique qui permet d'en faire le diagnostic, par ses lésions, et il semble qu'on puisse dire aussi par sa pathogénie, car elle paraît due non pas à une destruction exagérée de globules rouges primitivement altérés, mais à un hyperfonctionnement de la cellule hépatique.

Diminution pathologique du fer hépatique. (N° 101.)

La diminution du fer contenu dans le foie à l'état normal, peut être produite expérimentalement, soit en faisant des saignées peu abondantes mais répétées, soit en donnant à l'animal une alimentation peu riche en fer.

Ce que l'expérimentation provoque, on peut le constater spontanément chez l'homme au cours de différents états pathologiques et, si l'attention n'a pas été attirée sur ce point, c'est qu'on avait négligé d'étudier, d'une façon systématique, les rapports du fer et du foie,

pour ne s'attacher qu'à la description des pigmentations ferrugineuses.

D'ailleurs, la constatation de la diminution du fer hépatique est beaucoup plus délicate que l'étude des sidéroses hépatiques, car la méthode histologique ne suffit pas : il faut avoir recours à la méthode chimique telle que l'a indiquée Lapicque. De plus, pour apprécier justement les résultats obtenus, il faut tenir compte des différences physiologiques dues surtout au sexe (0 *milligr.* 23 par gramme de foie chez l'homme, 0 *milligr.* 09 chez la femme).

En se servant de cette méthode, on peut constater que deux ordres d'états pathologiques peuvent faire diminuer le fer hépatique : d'une part, certaines maladies du sang comme la chlorose ; d'autre part, des troubles digestifs qui nécessitent une alimentation très restreinte, — et cette double étiologie doit nous sembler logique puisque le fer du foie provient, à l'état normal, du sang et de l'alimentation.

C'est dans l'anémie par hémorragie externe, dans les anémies aplastiques, dans certaines formes de tuberculose, qu'on peut constater les doses les plus faibles de fer hépatique.

Il est possible, dans ces cas, d'étudier cliniquement le fonctionnement du foie dont le fer est diminué, et nos constatations personnelles nous ont permis de noter qu'il existe de l'insuffisance hépatique.

C'est de cette façon que l'on doit expliquer les cas d'insuffisance hépatique que nous avons constatés, avec le professeur Gilbert, au cours de la chlorose ; nous pensons que cette diminution des fonctions des cellules hépatiques est due, en grande partie, à la diminution du fer du foie. La preuve indirecte peut d'ailleurs en être donnée d'une autre façon : chez des malades atteints de chlorose, j'ai pu faire très rapidement disparaître les symptômes d'anhépatie, en faisant absorber une préparation ferrugineuse facilement assimilable. Dans ces cas, les signes d'insuffisance hépatique disparaissent, bien avant que le sang soit notablement modifié. Je crois donc qu'un des premiers effets de la médication martiale, au cours de la chlorose, est d'activer les fonctions hépatiques ; le fer est d'abord accumulé dans le foie, qui s'en sert ensuite pour l'hématopoïèse.

Cette hyperactivité que le fer peut donner aux fonctions hépatiques m'a amené à traiter, par la médication martiale, certains malades atteints d'insuffisance hépatique. Je ne veux pas dire que toutes les maladies du foie devront être traitées par le fer. Certains états hépatiques dans lesquels la cellule a une hyperactivité de ses fonctions sanguines ou biliaires, sont aggravés par la médication ferrugineuse.

Certains eholémiques notamment, qui sont quelquefois pris pour des chlorotiques et soumis, pour ce fait, au traitement par le fer, présentent une exagération de leurs symptômes. Cette constatation de l'effet noeif que peut avoir le fer dans certaines maladies du foie, ne fait d'ailleurs que confirmer la réalité du rôle excito-sécrétoire du fer sur la cellule hépatique, aussi doit-on s'abstenir de cette thérapeutique au cours des maladies du foie qui s'accompagnent déjà d'hyperhépatie. En revanche, nous eroyons que l'insuffisance hépatique peut être améliorée par la médication martiale, et, pour notre part, nous avons eu fréquemment recours, dans ees cas, au traitement par un sel organique de fer et les résultats obtenus nous paraissent très eneourageants.

Physiologie pathologique de l'action du fer sur le foie.
(Nos 100 et 101.)

Tel est l'ensemble de notions que l'étude des rapports du fer et du foie nous avait permis de soupçonner, en 1899, dès notre premier travail sur ce sujet. Mais à cette époque, ees notions pouvaient paraître un peu paradoxales et, en tout eas se reliaient mal à l'ensemble de nos autres connaissances médieales.

A l'heure actuelle, les nombreuses recherches sur le rôle des substances minérales en biologie, que l'on trouvera exposées dans un récent artiele de Charrin et détaillées dans l'exeellente thèse de Le Play, montrent bien que l'action du fer sur le foie n'est pas un phénomène anormal en biologie et qu'elle se rattache, au contraire, à toute une série de phénomènes biologiques absolument analogues, que l'on peut constater dans la vie organique ou inorganique.

Toutes ces notions nouvelles qui sont du plus haut intérêt en elles-mêmes, nous permettent, par surcroît, de comprendre l'action intime du fer sur la cellule hépatique. De même que les diastases ne peuvent plus produire l'action qui leur est propre si on les prive du métal dont elles tirent leur force, de même le fer est néeessaire au fonctionnement de la cellule hépatique, dont on peut eomparer l'action à eelle d'un diastase; en diminuant le fer on diminue l'activité de la cellule dont le pouvoir est, au contraire, renforeé, dans tous les eas où se produit une augmentation du fer hépatique.

TROISIÈME PARTIE

LE REIN

EXPÉRIMENTATION
HISTOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE
CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

INTRODUCTION

Les travaux que je vais résumer maintenant et qui concernent la pathologie des reins s'enchaînent mutuellement, aussi me paraît-il indispensable avant de les analyser, d'en faire d'abord une courte synthèse afin de montrer comment ils constituent, pour ainsi dire, une suite logique.

C'est l'étude de la perméabilité rénale, entreprise dès 1896 avec M. Achard, qui fut le point de départ de toutes mes recherches. Si l'on veut bien se rendre compte que, jusqu'alors, il n'existait pas de procédé pratique et sûr pour étudier les fonctions rénales, on concevra que toute une série de problèmes non encore élucidés se soient présentés d'eux-mêmes à notre observation, dès que nous avons été en possession d'une méthode d'étude dont la valeur fut rapidement contrôlée et confirmée par de nombreux savants, tant en France qu'à l'étranger.

C'est ainsi que j'ai été amené très rapidement à envisager le rapport qui existe entre l'insuffisance rénale d'une part, les néphrites, l'albuminurie, l'urémie, d'autre part.

Dès les premières observations, il fut facile de se rendre compte qu'il n'y a aucun parallélisme entre néphrite et insuffisance rénale :

les reins pouvant être atteints de lésions très profondes sans être imperméables et cela confirma et rendit classique une notion que le professeur Bard soutenait depuis longtemps sans pouvoir la faire adopter, à savoir que dans les néphrites dites parenchymateuses la perméabilité est normale ou même augmentée.

Les rapports de l'albuminurie et de l'insuffisance rénale purent aussi être très facilement déduits des résultats fournis par notre méthode, car il nous fut possible de réunir très vite une grande quantité d'observations dans lesquelles existait une néphrite chronique avec perméabilité rénale diminuée, sans que cependant on puisse constater d'albumine dans les urines. D'autre part, qu'il put y avoir albuminurie sans insuffisance rénale cela fut rapidement établi et même on se rendit compte que c'est au cours des néphrites les plus albumineuses (néphrites chroniques dites parenchymateuses, dégénérescence amyloïde) que la perméabilité rénale est habituellement normale ou même augmentée.

Quant à la question de savoir s'il peut y avoir albuminurie sans néphrite, c'est là un point beaucoup plus délicat à résoudre. Pendant longtemps, nous avons manqué de documents précis à ce sujet, mais récemment une nouvelle série de recherches entreprises avec le docteur Chiray, nous ont permis d'affirmer que l'introduction d'albumine hétérogène dans l'organisme peut entraîner la production d'albumine, alors même qu'il n'y avait pas antérieurement de lésions rénales.

Cet ensemble de faits concernant le manque de parallélisme entre l'insuffisance rénale et l'albuminurie, confirme de la façon la plus absolue les idées soutenues par le professeur Dieulafoy qui a le premier insisté sur ce fait que « l'albuminurie est un signe infidèle, inconstant et trompeur des affections rénales ».

Enfin l'étude de la perméabilité rénale nous a, de même, amené à étudier le rapport qui existe entre l'insuffisance rénale et l'urémie : nous avons vu que tel sujet présente des symptômes de grande urémie, alors que ses reins ont une perméabilité très peu diminuée, tandis que tel autre dont l'insuffisance rénale est très marquée n'a cependant pas d'accidents urémiques graves.

Je ne crois pas cependant, pour ma part, que — comme l'ont soutenu M. Léon Bernard et M. Widal — cette indépendance soit absolue et qu'il puisse y avoir urémie sans aucun trouble de la perméabilité rénale, il m'a semblé au contraire que les très nombreuses observations qui sont résumées dans ma thèse entraînaient cette conclusion que, dans toute urémie, il y a toujours un certain degré d'insuffisance rénale. Mais il est de toute évidence, que bien des causes se

surajoutent au trouble de la perméabilité rénale pour provoquer l'urémie ; et dans un mémoire sur les Urémies lentes, j'ai essayé de préciser les multiples facteurs qui jouent un rôle dans la production des crises urémiques.

Pour mener à bien cette étude de l'insuffisance rénale et de ses rapports avec néphrites, albuminurie et urémie, il était indispensable de contrôler les constatations cliniques par des examens anatomo-pathologiques, toutes les fois que cela était possible, or les premiers résultats que j'obtins dans ce sens, furent singulièrement décevants en ce qui concerne tout au moins l'étude des lésions épithéliales : en faisant l'examen histologique des reins prélevés à l'autopsie de sujets ayant eu ou non des symptômes de néphrite pendant la vie, on constate le plus souvent des lésions de l'épithélium rénal et il est facile de se rendre compte qu'il s'agit en général d'altérations cadavériques.

L'étude histologique des néphrites dites épithéliales était donc complètement à reprendre et puisque les lésions constatées à l'autopsie de nos malades étaient discutables, il fallait, de toute nécessité, avoir recours à l'expérimentation. C'est alors que j'ai entrepris, avec l'aide si précieux de Rathery, l'étude de l'épithélium rénal à l'état physiologique et pathologique.

Il nous a fallu tout d'abord trouver une technique qui n'altérât pas le tissu noble du rein, afin de pouvoir décrire la cellule épithéliale normale des tubes contournés. Puis nous avons étudié, par les expérimentations « in vivo », l'action des différents poisons, toxines et microbes sur les reins : nous avons pu préciser ainsi les divers aspects que prend la cellule épithéliale quand elle est lésée, et il nous fut seulement alors possible de distinguer les vraies lésions d'avec les altérations cadavériques.

Mais les expériences « in vivo » ne nous renseignent que d'une façon approximative sur le pouvoir toxique, puisque l'injection à un animal, d'eau salée ou de sérum sanguin, produit de l'albuminurie et des lésions rénales, tout comme l'injection d'une solution mercurielle : l'effet est le même (sauf en ce qui concerne l'intensité) et cependant le mode d'action est loin d'être identique.

Il nous a donc fallu trouver une méthode d'étude plus précise et c'est alors que nous avons préconisé les expérimentations « in vitro », en appliquant à l'épithélium rénal un procédé employé en hématologie. Nous avons pu établir tout d'abord que les substances solubles agissent sur les reins de trois façons différentes qui, en allant de l'action la plus intense à l'action la plus faible, sont : la toxicité directe, la toxicité indirecte et l'osmo-nocivité.

C'est grâce à cette méthode que nous avons pu préciser l'action du chlorure de sodium sur les reins ce qui nous a permis d'étudier le rôle des reins dans la rétention chlorurée et d'en déduire des notions importantes au point de vue thérapeutique.

De même aussi nous avons pu, par les études « in vitro » rendre précise la notion des sérums néphro-toxiques : il n'est pas douteux que l'injection de pulpe de rein à un animal, entraîne la production de néphro-toxines dans son sérum. Nous avons même pu démontrer que cette cyto-toxine se forme aussi dans l'organisme des animaux chez lesquels on provoque des lésions rénales, de telle sorte que si l'on produit chez un animal des altérations traumatiques d'un seul rein (ligature de l'uretère notamment), on peut constater que son sérum devient néphro-toxique, ce qui explique les lésions du rein non traumatisé qui ne tardent pas à progresser. A la notion déjà classique du réflexe réno-rénal nous avons ajouté celle du retentissement lésionnel d'un rein sur l'autre, par l'intermédiaire du sérum néphro-toxique. Enfin, après que nos expériences nous ont eu démontré, d'une façon évidente, le rôle de l'hérédité en pathologie rénale, nous avons pu en étudier le mécanisme pathogénique, en constatant par nos examens « in vitro » la néphro-toxicité du sérum et du liquide amniotique des femelles pleines auxquelles nous avions provoqué des lésions rénales.

Ces constatations expérimentales nous ont d'elles-mêmes ramené à la clinique, par des déductions toutes naturelles.

Ce sont, en effet, nos examens anatomiques qui nous ont montré avec évidence la nécessité de rompre avec la vieille classification des néphrites épithéliales et parenchymateuses, c'est pour cette raison que nous avons cru nécessaire de donner à la division des néphrites chroniques une base clinique, et de classer nos observations en trois groupes qui nous ont semblé nécessaires et suffisants, les néphrites chroniques pouvant être, selon nous, urémigènes, hydropigènes ou albumineuses simples. D'autre part, l'étude des néphrites unilatérales, ainsi que le retentissement des lésions d'un rein sur l'autre tels que l'expérimentation nous les avait fait connaître, ont trouvé leur application directe et pratique dans la clinique humaine.

Enfin, le rôle de l'hérédité en pathologie rénale, soupçonné à la suite de nos expérimentations, a pu être prouvé chez l'homme, grâce à l'ensemble de nos constatations cliniques et anatomiques, et même à côté des néphrites et des albuminuries héréditaires, j'ai pu décrire la *Débilité rénale* dont l'importance me paraît grande, au point de vue de l'étiologie et de la pathogénie des néphrites.

Par une suite de déductions naturelles, la thérapeutique a bénéficié de toutes ces notions expérimentales, anatomiques et cliniques. C'est ainsi que, avec Chiray, nous avons pu indiquer le moyen de diminuer ou même de supprimer les albuminuries d'origine digestive, qu'elles soient pures ou que, comme cela est plus fréquent, elles viennent s'ajouter à une néphrite préexistante.

C'est ainsi que, avec Rathery nous avons pu préciser quelques points intéressants du régime déchloruré.

De même, en ce qui concerne l'opothérapie rénale, nous avons montré, avec le professeur Gilbert, d'une part, les dangers qu'elle pouvait présenter dans certains cas; d'autre part, les résultats heureux qu'on en pouvait attendre, si on a soin de ne s'en servir qu'à bon escient.

Tel est, très rapidement schématisé, l'ensemble de mes travaux sur la pathologie des reins. Il m'a semblé qu'avant d'en entreprendre l'analyse il pouvait être utile d'en faire la synthèse, afin que l'on put bien saisir comment ils s'enchaînent entre eux, comment, à la suite de mes études sur la perméabilité rénale, j'ai été amené tout d'abord à rechercher les rapports qui existent entre l'insuffisance rénale d'une part et d'autre part les états morbides constitués par les néphrites, l'albuminurie, l'urémie. Pour définir exactement ces rapports j'ai été obligé de faire des recherches histologiques qui m'ont paru tout d'abord décevantes en ce qui concerne les lésions épithéliales; aussi pour avoir des résultats plus précis ai-je dû entreprendre toute une série d'études expérimentales par la méthode classique « in vivo » et par un procédé « in vitro » qu'il m'a fallu imaginer. Ces recherches expérimentales m'ont elles-mêmes ramené à la clinique : elles m'ont permis de donner une base clinique à la division des néphrites; de décrire les néphrites consécutives à la lésion traumatique d'un seul rein et de mettre en relief l'importance de l'hérédité en pathologie rénale.

Il m'a semblé enfin que, fort de toutes ces notions, on peut, agissant en médecin, être utile à ses malades. Grâce à la connaissance de la débilité rénale on doit, en instituant à temps une bonne hygiène, s'opposer au développement de la néphrite chronique; grâce à l'épreuve du bleu de méthylène on peut reconnaître à son début une néphrite atrophique lente et lui appliquer immédiatement le traitement nécessaire; enfin déjà toute une série de déductions de thérapeutique rationnelle sont nées de nos travaux et j'ai tout lieu d'espérer que, par une conséquence toute naturelle, mes recherches qui sont toujours en voie d'évolution, aboutiront à trouver un sérum anti-toxique grâce auquel le médecin pourra s'opposer aux accidents si graves de l'insuffisance rénale.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE[1] HISTOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DU REIN DES ANIMAUX

Importance de l'expérimentation comme préambule à l'étude de la Pathologie rénale. (N°s 98 et 99.)

En 1884, dans le livre si documenté et si instructif que Cornil et Brault ont consacré à la pathologie rénale, l'importance de l'expérimentation était bien mise en relief, et les travaux personnels des auteurs venaient s'ajouter à ceux qu'avaient entrepris, antérieurement, Prévost et Cotard, Vulpian, Charcot et Gombault, Germont, etc. Depuis lors, les médecins continuèrent à demander à l'expérimentation le secret de tant de points restés obscurs dans l'histoire des néphrites, et c'est ainsi que Gaucher, dans sa thèse d'agrégation, chercha à baser, sur des constatations de ce genre, la pathogénie des néphrites.

Puis, avec l'ère microbienne, sont mis successivement en relief le rôle des microbes et de leurs toxines, grâce aux travaux de Bouchard, de Charrin et, plus récemment, de Claude.

Mais, à côté des poisons microbiens, le rôle des auto-intoxications, dans les néphrites, est certainement considérable et Gouget a cherché à l'établir expérimentalement pour les poisons d'origine intestinale et hépatique. Enfin, dans ces dernières années, la notion des cytotoxines, telle que l'a conçue Metchnikoff, nous a semblé directement applicable aux reins et dans une série de travaux expérimentaux faits en collaboration avec Rathery, nous avons montré toutes les conséquences pratiques qui découlent de la connaissance des néphrotoxines.

Entre temps, d'ailleurs, les chirurgiens demandaient aussi des éclaircissements à la pathologie expérimentale. Il faut citer, en premier lieu, le travail publié, en 1889, par Tuffier, sous le titre d'*Etudes expérimentales sur la chirurgie du rein*, puis la thèse d'Albarran et l'ensemble de ses expériences qu'il a réunies dans son article du *Traité de chirurgie pratique*. Enfin, les tentatives faites par Pousson, par Edebohls, pour guérir chirurgicalement les néphrites aiguës et chroniques, amenèrent différents auteurs à tenter des expérimentations pour savoir si ces opérations sont, ou non, justifiées.

(1) Si j'ai pu entreprendre ces travaux d'ordre expérimental, c'est grâce à la collaboration active et dévouée de mon ami le Dr Rathery, que je ne saurais trop remercier de l'infatigable ardeur qu'il a déployée, pour mener à bien nos expériences.

Tels sont, dans leurs grandes lignes et pour n'en citer que les principaux auteurs, les travaux de pathologie rénale expérimentale qui ont été entrepris dans ces derniers temps. Ils sont si importants que l'on pourrait dire, sans crainte d'exagérer, que, à l'heure actuelle, chacun des chapitres de la pathologie rénale humaine se double d'un chapitre expérimental, qui éclaire et complète l'étude anatomo-clinique.

Personnellement nous avons, avec Rathery, essayé en nous adressant à l'expérimentation, de préciser bien des points restés obscurs dans la pathologie rénale. C'est cette partie de nos travaux que nous allons résumer tout d'abord, en montrant les difficultés de cette étude et les moyens que nous aurons employés pour la rendre aussi précise que possible.

Nécessité d'une technique rigoureusa pour l'étude expérimentale de la structure das reins et de leurs lésions. (N°s 76 et 98.)

La pathologie expérimentale du rein, comme celle de tous les organes, comprend forcément au moins deux temps : le premier comporte la mise en action de la substance destinée à provoquer une lésion; le second est consacré à l'étude des lésions qu'on a provoquées. Le premier temps pourra varier, pour ainsi dire à l'infini, puisque l'étiologie des néphrites expérimentales est très complexe; pour le second temps, au contraire, il sera indispensable d'être très méthodique et d'employer une technique irréprochable et toujours la même, afin que les lésions constatées, dans les différents cas, puissent être toujours comparables entre elles.

L'*étude histologique* constitue donc la partie la plus importante, et la plus difficile, de la pathologie expérimentale des reins.

Les recherches que nous avons entreprises avec Rathery, nous ont montré que deux grandes causes avaient faussé toute une série des résultats histologiques, obtenus par les expérimentateurs : d'une part, les altérations cadavériques de l'épithélium rénal; d'autre part, les altérations dues aux mauvais fixateurs.

L'épithélium des tubes contournés est, en effet, un de ceux qui s'altèrent le plus rapidement après la mort, et nous avons pu, dans des expériences que nous rapporterons plus loin, apprécier expérimentalement la rapidité de cette altération. Il faudra donc se garder de prendre ces altérations cadavériques, pour des lésions produites par l'expérimentation qu'on a mise en œuvre.

De même nous avons vu, avec Rathery, qu'il est très difficile, par

les méthodes usuelles de fixation et d'inclusion, de ne pas entraîner des altérations traumatiques ou chimiques des épithéliums. Nous avons montré, en effet, que les milieux fixateurs employés étaient souvent cause des altérations épithéliales que l'on constate sur les coupes, de telle sorte qu'il est très difficile de savoir si les altérations constatées sont dues à l'expérience que l'on a faite ou au fixateur que l'on a employé. En revanche, nous avons obtenu des résultats toujours identiques par la méthode de Van Gehuchten-Sauer, légèrement modifiée, mais à condition qu'on la suive fidèlement dans tous ses détails.

De nos constatations découlent des conclusions très importantes pour l'étude de l'histologie expérimentale du rein. Si l'on veut que ces études aient une réelle valeur, il faut que l'animal sur lequel on intervient n'ait pas été anesthésié (l'anesthésique employé lèse le plus souvent le rein); qu'on ne se soit pas servi de substances antiseptiques, le plus souvent toxiques pour le rein; que le rein à étudier ait été prélevé aussitôt après la mort, fixé, et inclus immédiatement par une technique impeccable. Toutes ces précautions minutieuses sont indispensables, pour que la pathologie expérimentale du rein ait quelque valeur.

Description de notre technique histologique. (N° 76.)

Un seul procédé de fixation nous a donné des résultats toujours constants et très satisfaisants. C'est la méthode préconisée par Van Gehuchten et modifiée par Sauer. Nous l'avons employée, avec diverses variantes, et c'est après des essais multiples, des tâtonnements souvent laborieux que nous nous en sommes tenu au procédé suivant. Cette technique doit être suivie à la lettre, chacun de ses temps a été établi par nous minutieusement, et le moindre écart occasionne des mécomptes graves.

1° **Fixation.** — Les morceaux à fixer doivent être petits et très peu épais, 1 à 3 millimètres d'épaisseur, sur 4 à 5 de surface; ils seront prélevés au moyen d'un rasoir coupant parfaitement et il ne faut les toucher ni avec les doigts, ni avec des pinces; la série des manipulations se fera, autant que possible, dans le même flacon. Le rein doit être séparé de sa capsule, qui nuit à la pénétration du fixateur. On laissera les morceaux trois heures et demie dans le mélange suivant:

Alcool absolu	60 grammes
Chloroforme chimiquement pur	30 —
Acide acétique glacial.	10 —

On les mettra ensuite directement dans l'alcool absolu, où ils séjourneront 12 heures.

Il est bon d'ajouter, dès maintenant, qu'à la suite de recherches dont nous parlerons plus loin sur l'action qu'ont, sur le rein, certaines solutions de chlorure de sodium à un degré bien fixe de concentration, nous avons obtenu des préparations encore plus belles en opérant de la façon suivante (technique que nous avons dès lors constamment suivie). Les pièces, avant d'êtres mises dans le liquide fixateur, sont plongées pendant une demi-heure ou trois quarts d'heure dans une solution de chlorure de sodium à $\Delta = -0{,}78$. Cette solution est mise au préalable dans l'étuve à 37° un temps suffisant pour qu'elle prenne la température ambiante de l'étuve, et on l'y maintient pendant tout le temps que le rein est laissé dans ce liquide.

2° **Inclusion.** — Le procédé de fixation n'est pas le seul important pour l'obtention des coupes parfaites; les pièces peuvent en effet se léser, comme nous avons pu maintes fois le constater, dans la suite des diverses manipulations ayant pour but l'inclusion, le montage des coupes, la coloration.

Ayant à étudier de très fines lésions protoplasmiques, obligé de nous servir de coupes très minces devant être étudiées, si la chose est nécessaire, à l'objectif à immersion, nous avons presque toujours employé l'inclusion à la paraffine. Or celle-ci doit être pratiquée très soigneusement. Après de multiples essais, nous nous sommes arrêté à la technique suivante, que nous résumons dans le tableau ci-contre :

Mélange de xylol 1 partie et d'alcool absolu 3 parties.	1 h.
— 2 parties — 2 parties.	1 h.
— 3 parties — 1 partie	1 h.
Xylol pur (à l'étuve à 37°). . . . . 3/4 d'heure à	1 h.
Mélange de xylol 3 parties et de paraffine fusible à 40° (étuve à 37°). .	1 h.
— 2 parties — 2 parties — . .	2 h.
— 1 partie — 3 parties (étvue à 42°). .	2 h.
Paraffine fusible à 40° (étuve à 45-46°)	5 h.
Paraffine fusible à 54° (étuve à 54-58°)	2 h.

Inclusion en ayant soin de laisser le refroidissement se faire de lui-même.

3° **Montage des coupes.** — Les pièces, le lendemain ou le surlendemain de l'inclusion, sont débitées en coupes très minces : 1 μ, 2 μ, 3 μ, étalées sur lame avec de l'eau albumineuse. Cet étalement doit être aussi parfait que possible, mais il faut éviter de trop chauffer la lame sous prétexte de faciliter le déplissement ; si la paraffine de la coupe est tant soit peu légèrement fondue, on doit la rejeter.

4° **Méthode de coloration.** — Nous nous sommes constamment

servi de la même méthode de coloration préconisée par Sauer et qui nous a donné d'excellents résultats. Nous avons ainsi l'avantage d'avoir des coupes toujours facilement comparables.

1er TEMPS. — Les coupes, préalablement passées au xylol et à l'alcool absolu pour les débarrasser de la paraffine, puis lavées à l'eau distillée, sont plongées dans une solution d'alun de fer à 1,5 p. 100 pendant une ou deux heures.

2e TEMPS. — On les passe rapidement dans l'eau distillée.

3e TEMPS. — On les immerge dans des tubes de Borrel contenant la solution suivante (ce mélange ne peut servir qu'une fois, car il s'altère très vite) :

Solution aqueuse d'hématoxyline à 0,5 p. 100.	100 cm. cubes.
Solution aqueuse de permanganate de potasse à 1 p. 100 .	5 cm. cubes.

On laisse les préparations au minimum, 3 heures.

4e TEMPS. — Lavage très prolongé dans l'eau distillée courante (12 heures à 24 heures).

5e TEMPS. — On décolore les coupes dans une solution d'alun de fer à 0,50 p. 100. Il faut suivre la décoloration sous le microscope. Lorsque le protoplasma cellulaire se présente avec une coloration bleue, variant du bleu pâle au bleu foncé, selon les désirs de l'opérateur, et lorsque la bordure en brosse apparaît comme une bande claire incolore, on arrête la décoloration.

6e TEMPS. — On plonge les préparations dans l'eau distillée.

7e TEMPS. — Rapide passage à l'alcool à 90°.

8e TEMPS. — On met sur la préparation une goutte du mélange suivant :

Alcool absolu.	15 centim. cubes
Solution saturée de fuchsine, acide dans l'eau distillée	II à III gouttes.

La coloration se fait très vite et doit être surveillée sous le microscope. Lorsque la bordure en brosse et la membrane basale des cellules se colorent en rouge franc, tandis que le protoplasma est violet, on arrête la coloration par un lavage à l'alcool absolu.

Puis on passe au xylol et monte au baume ou mieux à la résine Damar.

— Nous tenons à faire remarquer que ce serait dépasser notre pensée de rejeter, d'une façon systématique, tous les autres procédés. Les fixateurs à base d'acide osmique notamment furent souvent employés concurremment par nous, parce qu'ils donnent de plus

belles figures nucléaires et permettent de reconnaître la dégénérescence graisseuse.

Les remarques précédentes ne concernent que les mammifères; les reins des vertébrés à sang froid se fixent très bien par de multiples réactifs (liquide de Bouin, Zenker, Flemming, etc.) qui ne donnent que de mauvais résultats pour les reins des animaux à sang chaud.

Enfin d'autres expérimentateurs plus habiles et plus heureux que nous parviendront, peut-être, avec un des procédés qui n'a pas été fidèle entre nos mains, à avoir des figures toujours comparables entre elles et mettant en relief toutes les parties constituantes de la cellule.

Structure de l'épithélium normal des tubes contournés chez l'animal. (Nos 75 et 76.)

Examiné sur une coupe transversale, le tube contourné présente à étudier :

1° Une lumière plus ou moins large;
2° Une membrane basale;
3° Une bordure en brosse;
4° Un corps cellulaire protoplasmique avec noyau.

Nous envisagerons séparément tous ces éléments sur une prépara-



Fig. 7. — Le tube contourné normal chez le lapin.

tion de rein fixé et coloré d'après notre méthode. (Voir fig. 7 et Pl. en couleur.)

1° Lumière du tube. — Cette lumière doit être absolument libre quand le rein est normal et bien fixé; on ne doit y voir aucun débris cellulaire, aucun précipité, aucune vacuole; elle est plus ou moins

large, suivant la période de sécrétion pendant laquelle le tube est examiné.

2° Membrane basale. — Elle est intensément colorée en rouge. C'est une vitrée continue et sans structure.

3° Bordure en brosse. — Le pôle libre des cellules des tubes contournés qui regarde la lumière centrale, est revêtu d'une bordure de cils excessivement fins et délicats. Nous reviendrons plus loin sur cette partie constituante de la cellule rénale, encore peu étudiée jusqu'ici. Nous nous contenterons de dire actuellement qu'elle forme un *revêtement continu coloré en rouge intense*, comme la membrane

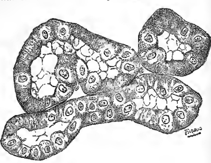


Fig 8. — Altérations du tube contourné par mauvaise fixation.

basale, et qu'elle est constituée par une *multitude de stries distinctes* qui lui ont valu du reste son nom.

4° Corps protoplasmique. — Il est coloré en violet plus ou moins foncé; sur une coupe transversale du tube contourné, même après une fixation et une coloration parfaites, il est le plus souvent impossible de distinguer nettement les limites latérales des cellules constituant ce tube contourné. Fréquemment, on devine plus ou moins distinctement une séparation, sous forme de ligne très fine dans la zone infra-nucléaire, jamais on ne peut la suivre dans la région susnucléaire.

On doit distinguer dans ce corps protoplasmique :

Le noyau ;

Une région infra-nucléaire ;

Une région supra-nucléaire.

a) Le noyau. — Le noyau occupe la région moyenne de chaque cellule, tout en étant plus rapproché cependant de la bordure en brosse. Il est parfaitement sphérique, parfois légèrement échancré. Il est coloré en violet noir sur nos coupes, et l'on y distingue des grains de chromatine plus ou moins nombreux (souvent une grosse masse centrale), reliés par un fin réseau bien visible, surtout si le rein a été fixé au Flemming.

On ne constate pas, sur la coupe transversale d'un tube contourné, autant de noyaux qu'il y a de cellules constituantes; cela provient de ce que eeux-ci, n'étant pas tous situés sur un même plan, la coupe ne peut les atteindre tous simultanément.

b) Région infra-nucléaire. — Elle est caractérisée par une striation longitudinale découverte par Heidenhain, et qui consiste en des séries de granulations, reliées entre elles par des réseaux protoplasmiques. Entre les granulations, qui forment la partie principale du corps protoplasmique, existerait donc, suivant nous, un fin réseau cellulaire, qui ne devient visible que lorsque survient une fonte des granulations : fonte artificielle (fixation défectueuse), ou pathologique.

c) Région supra-nucléaire. — Sauer admet que les striations des bâtonnets se continuent jusque sous la bordure en brosse. A notre avis, la région supra-nucléaire est uniquement constituée par des granulations fines, intimement pressées les unes contre les autres, ne formant pas de striation; celles-ci s'arrêtent le plus souvent aux alentours du noyau.

Le tube contourné de l'embryon (lapins et chiens). (N° 88.)

Le tube contourné de l'embryon présente une structure un peu différente de celle de l'adulte; nous avons étudié le rein d'une dizaine d'embryons de lapins recueillis *in utero*, la femelle étant vivante au moment de l'ablation. Nous nous sommes efforcé d'avoir des embryons de taille variable, par conséquent d'âges différents; les plus petits que nous avons pu examiner avaient 2 cm. 5 de longueur, d'autres 4, 7, 9, 17 cm. Enfin nous avons pu observer des reins de fœtus au moment même de la mise bas. Nous avons étudié également quelques reins d'embryons de chien.

Or, dans tous les reins fœtaux que nous avons pu examiner, la bordure en brosse était *constante* au niveau de tous les tubes contournés, formant un revêtement continu d'une netteté parfaite, con-

stituée par de fins éléments distincts, mais intimement pressés, prenant la couleur rouge intense élective par la fuchsine acide. On retrouve, même chez l'embryon, la ligne pointillée séparant la base de la brosse du protoplasma cellulaire; nous n'avons cependant noté cette ligne pointillée que chez les embryons déjà assez développés (10 à 11 centimètres). La membrane basale est moins marquée que chez l'adulte.

La lumière du tube est libre de tout élément; elle est plus ou moins large suivant les points.

Il n'existe pas de striation basale de Heidenhain; cependant le segment sous-nucléaire semble plus intensément coloré. Le protoplasma présente un aspect plus ou moins foncé, uniformément granuleux; ces granulations sont pressées les unes contre les autres, en sorte qu'elles ne sont pas toujours très distinctes. Les limites des cellules sont ordinairement nettes, ce sont des cellules coniques dont la base large est appuyée sur la membrane basale. Cette délimitation cellulaire donne au tube un aspect un peu différent de celui qu'il a chez l'adulte. Chaque cellule possède sur la coupe un noyau arrondi clair, dont on distingue nettement le nucléole et les grains de chromatine.

Les tubes contournés sont plongés dans un tissu celluleux jeune, très abondant, formé de mailles délicates. Les autres segments du tube urinifère se différencient nettement du tube contourné; ils sont formés par des cellules très hautes et très minces, absolument transparentes, sans aucune granulation et présentant, en leur milieu, un noyau allongé occupant, à ce niveau, toute la largeur de la cellule.

Altérations cadavériques de l'épithélium rénal chez les animaux. (N° 76.)

Au début d'une étude anatomo-pathologique d'ensemble du tube contourné, nous devions, étant donnée la fragilité de l'épithélium, étudier les diverses modifications cellulaires qu'on peut rencontrer, en dehors de tout processus pathologique. Il fallait nous mettre, ainsi, à l'abri de toutes les causes d'erreur résultant d'une altération cadavérique, et il était très important de savoir :

1° Dans quelles conditions un rein peut être considéré comme indemne de lésions cadavériques;

2° Quels sont les caractères spéciaux des altérations cadavériques, permettant de les différencier des lésions pathologiques, et permettant de distinguer sur un rein recueilli dans les conditions

ordinaires (24 heures après la mort) ce qui est cadavérique et ce qui est réellement pathologique.

Les altérations cadavériques des reins de lapin, de cobaye et de chien sont très rapides et très marquées. Nous avons sacrifié, pour nous en rendre compte, une série de lapins et de cobayes. Nous prélevions les reins 10 minutes, 15 minutes, 20 minutes, 30 minutes, 1 heure, 12 heures, 24 heures après la mort de l'animal.

Nous avons constaté que les altérations cadavériques sont très prononcées dès la première heure après la mort; il est même à noter que ces lésions ne sont guère plus intenses après 24 heures qu'après 2 heures ; c'est *dans la première heure surtout que ces modifications se produisent*, et elles sont très nettes dès le premier quart d'heure.

Nos recherches, faites dans ce sens, nous ont permis de constater que les altérations portent principalement sur les tubes contournés, tandis que les tubes droits résistent beaucoup plus longtemps. Elles se présentent suivant trois types :

1er Type. — Les cellules se sont détachées en masse de la membrane basale, formant un bloc libre apparaissant comme flottant dans un tube limité par sa seule membrane basale. D'autres fois, quelques-unes seulement des cellules se sont détachées des cellules voisines et se retrouvent dans la cavité du tube.

2e Type. — L'épithélium est resté en place, mais il laisse échapper des boules sarcodiques qui se répandent dans la lumière du tube, s'y fusionnent plus ou moins, donnant l'apparence grossière d'un réticulum à grosses mailles remplies de rares et fines granulations. Les boules ont dilacéré la bordure en brosse, qui n'est plus visible que sous forme de bribes se colorant électivement par la fuchsine acide, plus ou moins libres ou flottantes dans la cavité tubulaire. Et encore ces débris de bordure ne sont bien visibles que si le rein a été recueilli pendant la première demi-heure.

3e Type. — Différent du précédent, en ce qu'il n'y a plus de trace nette de bordure. La cellule est *abrasée*, plus ou moins *dechiquetée* du côté de la lumière; le protoplasma supra-nucléaire a disparu en même temps que la bordure en brosse. Ce dernier type est celui que l'on rencontre habituellement sur les coupes des reins recueillis 24 heures après la mort.

Des faits précédents découlent pour nous les principes suivants :

Dans toutes les expérimentations, le rein doit être prélevé sur un animal vivant, et nous admettons, pour les raisons que nous venons d'indiquer, que chez le lapin et le cobaye, tout au moins, on ne

peut tenir compte des lésions épithéliales qui ont été décrites sur des reins recueillis après la mort de l'animal. Dans certains cas, rares il est vrai, et pour nous permettre d'étudier les phénomènes symptomatiques accompagnant la mort de l'animal en expérience, nous n'avons recueilli le rein qu'après la mort, mais alors, nous avons assisté aux derniers moments de l'animal et avons pu prélever le rein *immédiatement* après la mort. Nous avons du reste constaté que la période agonique ne causait pas à elle seule des lésions marquées, au niveau des tubes contournés et nous avons pu voir également que celle-ci ne portait pas atteinte à la bordure en brosse.

On s'est posé la question (Sauer) de savoir s'il est préférable, une fois le rein enlevé, de prélever immédiatement des fragments de l'organe pour les fixer de suite, ou s'il vaut mieux attendre quelques instants afin que le rein ait le temps de se refroidir. Nous avons étudié, pour cette raison, ce que devenait le rein enlevé de la cavité abdominale quand on attendait dix minutes pour le plonger dans le liquide fixateur, et nous avons noté déjà quelques altérations. Nous sommes donc d'avis de le prélever sur l'animal vivant.

Conclusions. — *Il existe un repère assez commode pour juger si la lésion est ou non cadavérique, et il est basé sur la constatation de la brosse. Quand elle manque, alors que le noyau et le protoplasma susnucléaire sont conservés, on doit penser à une altération cadavérique ou à un vice de technique; si elle persiste alors que l'épithélium est très altéré, il s'agit certainement de lésions pathologiques.*

Expérimentations « in vivo » : les principaux types de lésions que l'on peut ainsi provoquer. (N°s 76 et 95.)

Cette méthode d'étude, la seule employée jusqu'à ces derniers temps, consiste dans la mise en œuvre, sur un animal vivant, d'une cause quelconque de lésions des reins (traumatisme du rein, ligature de tout ou partie du pédicule rénal, injection à l'animal d'un poison, d'une toxine ou d'un microbe, ingestion d'une substance toxique, etc., etc.). Cette méthode est excellente, mais à une condition, c'est qu'on ne lui demande pas plus qu'elle peut donner, et il nous semble qu'on est allé trop loin dans les conclusions qu'on en a tirées.

En réalité, c'est le procédé idéal pour étudier l'histologie fine des néphrites expérimentales et suivre leur évolution. Les résultats obtenus, par toute une série d'auteurs et en particulier par Cornil et

Brault au point de vue des lésions aiguës et par Claude au point de vue de l'évolution des lésions, sont des constatations du plus haut intérêt.

Personnellement nous ne nous sommes servi que de substances toxiques usitées avant nous (cantharide, sublimé, acide chromique, toxines, etc.); aussi nous n'insisterons pas sur les effets obtenus par ces intoxications, sauf en ce qui concerne les lésions épithéliales qu'il nous a été permis de préciser grâce à notre technique spéciale.

Nous avons pu mettre en relief, en effet, par quels stades successifs passent les altérations avant de devenir définitives, et ces lésions nous les avons retrouvées quelle que soit la substance néphro-toxique employée.

Dans un premier stade, la cellule a conservé son aspect, son volume et sa forme normales. Elle semble saine en tous points sauf autour du noyau : il existe en effet une véritable auréole péri-nucléaire, au niveau de laquelle les granulations ont complétement disparu, tandis que partout ailleurs elles sont restées normales, de même que la bordure en brosse et le noyau, qui n'ont subi aucune modification.

Dans un deuxième stade, la lésion de l'épithélium attire l'attention au premier coup d'œil, tellement elle est manifeste. Les granulations ont presque entièrement disparu, dans toute l'étendue de la cellule qui a pris un aspect clair tout à fait spécial. L'épithélium est alors constitué de la façon suivante : on voit tout d'abord une bordure en brosse très bien conservée, volumineuse, arborescente; une membrane basale très fortement colorée en rouge et au niveau de laquelle persiste une bande peu épaisse de granulations; entre cette bande basale et la bordure en brosse existe un grand espace clair dans lequel on reconnaît le noyau, mais où l'on ne retrouve plus de granulations protoplasmiques.

Dans un troisième stade, le stroma cellulaire n'a pas plus résisté que les granulations; on constate alors que les tubes contournés ne sont plus tapissés par un épithélium continu, et dans leur lumière on trouve pêle-mêle des débris de stroma cellulaire, de noyaux et de brosses.

Il est à noter que dans les deux premiers stades de cytolyse protoplasmique la bordure en brosse persiste, et nos travaux nous autorisent à admettre que, jusqu'à ce moment, la lésion est réparable. Au troisième stade, au contraire, quand la brosse a disparu, permettant au contenu de la cellule de passer dans la lumière des tubes, à ce moment la lésion est devenue irréparable.

La *topographie des lésions* est intéressante à préciser; nous avons

pu noter, sur nos différentes coupes, qu'elles sont toujours en *îlots*. Cornil et Brault, Malassez, Pettit avaient déjà fait pareille constatation, dans certains cas. Nous avons retrouvé, d'une façon *constante*, ce mode lésionnel, mais à des degrés différents. L'intoxication est-elle énergique, toutes les cellules sont atteintes, mais selon des modes divers : des îlots de un, deux, parfois trois ou quatre tubes, tranchent par leur plus forte altération sur les tubes voisins moins lésés. Le fait est bien plus frappant si le poison employé est moins toxique : on constate alors facilement des îlots de un, deux tubes, ou même plus, qui sont seuls atteints, alors que, tout autour d'eux, les autres tubes sont sains; beaucoup plus rarement, dans un même tube, on peut voir qu'à côté de deux ou trois cellules plus altérées, il en reste encore une que l'on peut considérer comme saine.

Néphrites suraiguës expérimentales. (Nos 76, 95 et 102.)

L'expérimentation nous a permis de reproduire des néphrites suraiguës et l'examen histologique, que nous avons fait avec toutes les précautions recommandées plus haut, nous permettra d'interpréter les lésions constatées sur les reins prélevés à l'autopsie de nos malades.

L'intoxication par le sublimé, à la dose qui entraîne la mort en quarante-huit heures chez le lapin, nous a permis de constater des lésions portant principalement sur les épithéliums. On ne peut pas dire, dans ces cas, qu'il existe des lésions parcellaires; toutefois il est curieux de noter qu'il persiste une localisation prédominante en certains points, en ce sens que les altérations ne sont pas partout aussi marquées. On constate, en effet, quelques rares tubes qui présentent un revêtement épithélial reconnaissable, limité encore par une bordure en brosse, mais ayant subi les lésions de cytolyse protoplasmique aux deuxième et troisième degrés. Mais ce sont là des éléments isolés et, dans la grande majorité des tubes, les cellules ne sont pas reconnaissables. La bordure en brosse, dilacérée par l'éclatement de la cellule, n'est plus guère représentée que par des débris épars à l'intérieur des tubes, et que l'on peut reconnaître, d'une part à leur couleur rouge intense, d'autre part à leur striation. La cellule n'est plus représentée que par la membrane basale sur laquelle reposent, par places, quelques débris protoplasmiques sans noyau. En réalité, toutes les cellules ont subi une fonte rapide et on les retrouve sous forme d'un magma granuleux remplissant la lumière des tubes contournés et s'organisant déjà en cylindres dans les tubes droits.

Ces lésions cellulaires sont suffisantes pour amener la cessation des fonctions rénales, puisque tous les épithéliums des tubuli contorti sont dégénérés et que la lumière de tous les tubes est oblitérée par les débris cellulaires. En dehors de ces lésions, on constate un léger exsudat glomérulaire qui tient peut-être à ce que le liquide exsudé ne peut pas être éliminé par les tubes oblitérés. Quant aux vaisseaux et au tissu conjonctif, ils sont absolument indemnes.

L'intoxication suraiguë par la toxine diphtérique, produite de ma-



Fig. 9. — Néphrite suraiguë expérimentale.

nière que la mort survienne en quarante-huit heures, montre des lésions un peu différentes. Peut-être les altérations cellulaires sont-elles un peu moins accentuées, quoiqu'on les rencontre toujours très intenses; toutefois, beaucoup de cellules sont au stade de cytolyse protoplasmique du deuxième degré, avec conservation de la bordure en brosse. En revanche, on constate une vaso-dilatation qui n'existait pas dans les cas précédents, et un œdème péritubulaire avec leucocytose, montrant que le processus de réaction a tendance à se produire, mais n'atteint pas un degré plus avancé, parce que les lésions épithéliales sont trop accentuées et incompatibles avec l'existence.

Quelles conclnsions précises peut-on tirer de ces [étndes expérimentales « in vivo ? » Nos 00

A notre avis, il ne faut pas demander à cette méthode plus qu'elle peut donner, et il nous semble qu'on est allé trop loin dans les conclusions qu'on en a tirées.

Elle a permis à MM. Cornil et Brault. ainsi qu'à nous-même, d'*étu-*



Fig. 10. — Tubes contournés de la coupe précédente vus à un plus fort grossissement.

dier les lésions épithéliales causées par certains poisons ayant une action intense sur le rein, et *elle reste la méthode de choix pour provoquer les lésions rénales et permettre d'en étudier l'histologie fine.*

C'est aussi grâce à elle que M. Claude a pu prouver expérimentalement, d'une façon absolument scientifique, les idées que la méthode anatomo-clinique avait suggérées à M. Brault, à savoir que les néphrites à gros reins sont consécutives à une intoxication forte et que les néphrites à tendance scléreuse et atrophique sont produites par des poisons agissant d'une façon lente et détruisant le rein, pour ainsi dire, par morcellement.

Peut-on aller plus loin et dire que toutes les substances solubles qui, injectées sous la peau des animaux, produisent des lésions rénales, sont toxiques pour le rein ? Nous ne le croyons pas et le moment nous semble venu de nous élever, au nom de la pathologie expérimentale, contre de telles conclusions.

C'est que, en effet, cette méthode, si elle a pu rendre de bons services, est en réalité trop sensible. Nous avons cité toute une série de substances avec lesquelles on a provoqué des néphrites expérimentales; nous pourrions ajouter maintenant, que tout liquide injecté à des animaux de petite taille produit — à coup sûr — des lésions rénales; nous avons pu le constater, personnellement, en nous servant de liquides en apparence très inoffensifs, tels que l'eau simple, l'eau salée, etc., et nous pouvons ajouter d'ailleurs que les lésions, ainsi produites, sont analogues à celles qu'on détermine par l'injection de la plupart des substances organiques que nous avons citées plus haut.

Dans ces conditions, on a beau jeu, quand on veut appuyer une théorie pathogénique ou thérapeutique, à venir dire : « La preuve que telle substance est toxique pour le rein, c'est qu'injectée sous la peau des animaux elle produit des lésions rénales. » Ce genre de preuves a été apporté quand il s'est agi de prouver que le bouillon est nocif pour les malades atteints de néphrites. Semmola a fait appel au même ordre de démonstration, quand il a émis l'opinion que les lésions rénales sont causées par l'albuminurie.

On pourrait se servir aussi du même argument, pour soutenir que le chlorure de sodium est toxique pour le rein, puisque les injections d'eau salée produisent des lésions rénales.

Comme on peut invoquer cet argument expérimental pour donner un fondement, en apparence scientifique, à des théories, il nous a paru nécessaire de montrer ce qui — selon nous — constitue le fort et le faible de cette méthode *in vivo*, et notre conclusion sera que, si elle a rendu de très réels service à l'étude des lésions histologiques, elle est beaucoup trop sensible pour renseigner sur l'action néphrotoxique qu'exercent les diverses substances solubles.

Méthode d'expérimentation « in vitro ». (Nos 81, 82, 85, 95.)

Cette méthode, que nous avons préconisée avec Rathery, nous a permis de préciser certaines données pathogéniques.

Sans doute, elle est plus difficile à mettre en pratique que la précédente, mais elle a cet avantage, d'avoir pu nous permettre de préciser le mode d'action bien différent que peuvent avoir sur le rein les diverses substances solubles, dont l'injection *in vivo* produit la même albuminurie et les mêmes lésions rénales.

Nous ne pouvons pas exposer ici, en détail, les principes de cette

méthode et le procédé dont nous nous servons ; nous devons nous borner à en exposer les conclusions pratiques.

Disons cependant que nous avons cherché à mettre en œuvre une technique analogue à celle, bien connue maintenant, qui sert à étudier l'hématolyse. Il nous fallait donc trouver d'abord un liquide réno-conservateur, c'est-à-dire dans lequel on puisse plonger un fragment de rein pendant une demi-heure ou une heure, sans que ses épithéliums soient altérés.

Ce milieu idéal, nous l'avons trouvé, après bien des tâtonnements : il correspond à une solution de chlorure de sodium ayant un point cryoscopique de — 0°,78. Toute solution salée ayant une concentration différente altère le rein par osmo-nocivité.

De la connaissance de ce milieu réno conservateur, il nous fut facile de tirer le moyen d'étude cherché : il suffit de préparer des milieux artificiels avec les différentes substances dont on veut étudier le pouvoir nocif sur le rein, de telle façon qu'ils aient un point cryoscopique de — 0°,78. On plongera dans ces milieux, portés à l'étuve à 37°, des fragments de reins qu'on retirera au bout d'une demi-heure et qu'on fixera et inclura par les procédés que nous avons indiqués.

Si les épithéliums sont lésés, on pourra affirmer que la substance étudiée avait une action toxique sur le rein, puisqu'on s'est mis à l'abri d'une erreur possible, provenant d'une action osmo-nocive.

Ce qui nous a permis d'affirmer la sensibilité de cette méthode, c'est qu'elle nous a donné des résultats différents, avec des substances qui, injectées *in vivo*, provoquaient toutes de l'albuminurie, alors que l'on savait pourtant qu'elles ne pouvaient pas avoir une action analogue sur le rein.

C'est ainsi, par exemple, que l'albuminurie est provoquée par les injections de solutions mercurielles, de toxines microbiennes, d'eau distillée, d'eau salée : on ne pouvait pas cependant dire, pour cela, que ces différentes substances avaient la même action.

Notre méthode d'étude *in vitro* nous a justement permis de préciser les différences d'action morbide, dont nous distinguons trois modalités différentes :

α. Une **toxicité vraie directe** : c'est le cas par exemple des solutions mercurielles ou des sels de cantharidate, etc. ; ces substances produisent des lésions rénales par injection à l'animal, et altèrent les épithéliums *in vitro* ;

β. Une **toxicité indirecte** qui se comprend de la façon suivante : la substance injectée à l'animal est toxique pour d'autres tissus (par exemple le sang ou le foie) et ces tissus lésés produisent,

à leur tour, des humeurs toxiques pour le rein. C'est le cas, par exemple, de certaines toxines, et nous avons pu en donner une preuve péremptoire pour la toxine diphtérique : *in vitro* elle ne produit pas d'altérations des épithéliums rénaux ; en revanche, injectée à l'animal, elle provoque des lésions rénales, et la preuve que c'est grâce à de nouvelles substances toxiques formées dans l'organisme, et qui sont passées dans le sang, c'est que le sérum de ces animaux ainsi préparés est toxique *in vitro* pour le rein, alors que le mélange de sérum et de la toxine ne l'était pas ;

γ. Enfin certaines substances produisent des **lésions rénales par osmo-nocivité**.

C'est ainsi que nous expliquons l'albuminurie, produite expérimentalement par les injections d'eau distillée ou de chlorure de sodium.

Le sérum de ces animaux, ramené au point de congélation de — 0°,78 n'est, en effet, pas toxique, pas plus que ne le sont les solutions de NaCl au même point de congélation.

Action du chlorure de sodium sur les reins. (Nos 81, 82, 95, 105.)

La question de la toxicité du chlorure de sodium pour le rein, était fort importante à résoudre, en raison des travaux récents de M. Achard, de M. Widal et de leurs élèves, au sujet de l'influence de la rétention des chlorures sur la pathogénie de l'œdème. Il était intéressant de soumettre à l'expérimentation ce problème d'ordre biologique et d'exposer les conclusions de physiologie tant normale que pathologique qu'on pourrait tirer des résultats acquis par l'expérimentation.

I. — Étude in vivo.

Les travaux antérieurs, souvent contradictoires, avaient établi les notions suivantes :

1° *L'albuminurie peut être provoquée par une diminution dans l'apport des chlorures à l'organisme.* Rosenthal a soumis des chiens à l'abstinence complète de sel et a vu survenir chez eux de l'albuminurie, au moment où leurs chlorures urinaires diminuaient très notablement.

2° *On fait apparaître l'albuminurie par un régime hyperchloruré.* Hoppe-Seyler, von Wittich et Nasse avaient montré qu'une solution albumineuse laisse filtrer d'autant plus d'albumine qu'elle contient une proportion plus élevée de matières salines. Lépine a constaté que

l'injection, dans les veines d'un animal, d'une certaine quantité d'une solution saline à 7 pour 1000, occasionne le passage de l'albumine dans les urines. A des chiens il a fait ingérer des solutions un peu concentrées de chlorure de sodium ; il a, de cette façon, provoqué l'albuminurie et il a pu retrouver dans ces cas, avec Blanc, une lésion très évidente de l'épithélium du rein.

Les faits que nous avons nous-même observés, peuvent être classés en deux catégories, selon qu'il s'agit d'hyper ou d'hypochloruration, et, dans chacun de ces groupes, nous avons à étudier les cas concernant les animaux dont les reins étaient antérieurement sains ou au contraire lésés.

Au point de vue de l'*hypochloruration*, nous avons expérimenté sur le lapin. L'animal, reconnu non albuminurique avant l'expérience, était nourri avec du pain sans sel mélangé avec de l'eau distillée. Dès les premiers jours de ce régime, nous avons pu constater de l'albumine dans ses urines et, en le sacrifiant, nous avons trouvé des lésions très nettes de l'épithélium des tubuli contorti, qui étaient gonflés, et présentaient de nombreuses vacuoles, dans lesquelles les granulations protoplasmiques avaient presque entièrement disparu, alors que la bordure en brosse n'était plus visible que par endroits. En revanche, les noyaux étaient encore en place et très nettement colorés.

En ce qui concerne l'*hyperchloruration*, nous avons pu noter que, lorsque le rein est sain, les quantités de chlorure de sodium que l'on administre habituellement par injection de sérum physiologique, sont incapables de provoquer l'albuminurie. A des animaux de petite taille, nous avons fait des injections sous-cutanées de sérum physiologique, à raison de 7 centimètres cubes par kilogramme d'animal, ce qui correspond à une injection de 500 centimètres cubes environ chez un homme de poids normal. A ces doses, nous n'avons jamais constaté d'albuminurie, à condition que les injections ne fussent pas prolongées pendant plus de deux ou trois jours ; et, en sacrifiant les animaux à cette date, nous avons pu voir que leurs reins n'étaient pas lésés. Si, chez ces animaux de petite taille, ces injections d'eau salée, à la même dose, sont continuées pendant une série de jours, l'albuminurie apparaît et l'on constate des lésions rénales.

Au contraire, si l'on administre des doses élevées de chlorure de sodium, comme le faisaient Lépine et Blanc et comme nous l'avons fait nous-même, on note l'apparition de l'albumine. Nous l'avons, pour notre part, constatée dès les premiers jours et, à l'autopsie des animaux, nous avons trouvé des lésions de l'épithélium des tubuli contorti, surtout caractérisées par une disparition périnucléaire des

granulations protoplasmiques avec aspect pseudo-vacuolaire de la portion sus-nucléaire, dû à la fonte des granulations.

Lorsque les reins sont antérieurement lésés, les résultats sont encore plus nets, en ce qui concerne l'albuminurie; chez un lapin présentant de l'albumine dans les urines, nous avons vu doubler et tripler cette albuminurie, sous l'influence des mêmes doses journalières de sérum artificiel (7 centimètres cubes par kilogramme), qui étaient incapables de provoquer l'albuminurie chez des animaux sains. Dans ce cas, l'injection pratiquée pendant trois jours, amena la mort le quatrième. Achard et Paisseau ont décrit depuis lors des altérations cellulaires de l'épithélium des tubes contournés, à la suite d'injections hyper et hypotoniques, analogues à celles que nous avons nous-même trouvées.

Ces données expérimentales sur l'animal conduisent donc à des constatations qui semblent paradoxales. D'où l'opinion de Lecorché et Talamon qui, relatant les anciennes expériences, admettent qu'il s'agit là « de faits absolument contradictoires », et ils ajoutent plus loin : « Ce sont des faits à vérifier; il faut se borner pour l'instant à enregistrer ces contradictions. »

II. — Étude in vitro.

Pour expliquer tous ces faits litigieux de la physiologie pathologique du rein, nous avons eu recours à notre méthode d'étude des lésions rénales « in vitro. »

Nous sommes arrivé tout d'abord à cette première conclusion qu'une solution de NaCl congélant à — 0°,78 constitue un milieu éminemment réno-conservateur; elle laisse intactes la forme et les réactions histo-chimiques des épithéliums du rein.

Toutes les autres solutions salées sont néphrolytiques. Si, en effet, nous examinons les coupes des fragments de rein qui ont été plongés dans des liquides salés congelant à — 0°,90 ou à — 1° par exemple, nous constatons que les épithéliums des tubuli contorti sont comme ratatinés vers la membrane basale, et dans cette sorte de mouvement de recul, ils ont expulsé, par expression, une grande partie de leurs granulations sus-nucléaires.

Si nous envisageons, au contraire, les résultats obtenus avec les liquides congelants à — 0°,20 ou à — 0°,40, nous remarquons que les cellules des tubes contournés sont gonflées, à tel point qu'elles ont presque toutes éclaté, brisant la bordure en brosse, qui n'existe plus que sous forme de parcelles discontinues, expulsant granulations pro-

toplasmiques et noyaux, de sorte que la cellule n'est plus représentée que par une série de vacuoles contenant quelques rares granulations.

Il est à noter que, dans toutes ces préparations où les épithéliums des tubes contournés sont très altérées, les cellules des tubes droits ont, au contraire, conservé leur forme et leur structure normales.

A nous en tenir aux résultats bruts, nous pourrions dire que les solutions de chlorure de sodium sont toutes toxiques pour le rein, sauf celle qui congèle à — 0°,78.

Toutefois, en donnant cette interprétation aux faits constatés, nous irions à l'encontre de la conception de l'action toxique. Il est possible, en effet, de préciser le degré de toxicité d'une substance organique ou inorganique, de savoir à quelle dose exacte elle doit être employée pour être nocive et au-dessous de laquelle elle cesse de produire ses effets. En revanche, il serait tout à fait contraire à l'essence même de la notion de toxicité, de supposer qu'une substance, qui est indifférente à une dose donnée, est toxique à une dose moins élevée; or, c'est ce qu'il faudrait admettre, si l'on soutenait que les solutions de NaCl agissent sur le rein par toxicité, puisqu'une solution congelant à — 0°,78 conserve dans leur forme les épithéliums rénaux, tandis qu'une autre solution congelant à — 0°,50, c'est-à-dire contenant moins de sel, détruit les cellules. Il ne s'agit donc pas là de toxicité.

Il est très facile, d'ailleurs, de se rendre compte de ce qu'est cette action qui n'est pas toxique. Elle répond, en effet, en tous points, à ce que nous savons de l'*osmonocivité*. Que devient un globule rouge placé dans un liquide hypotonique? Il subit un gonflement progressif, qui peut déterminer une rupture de sa paroi avec diffusion de l'hémoglobine dans le milieu ambiant. Si le liquide est hypertonique, il provoque le ratatinement des globules et leur déformation en boule épineuse. Nous jugeons inutile d'insister sur l'identité de ces phénomènes physiques avec ceux que nous avons constatés au niveau des cellules des tubes contournés, et nous nous croyons en droit d'affirmer que, *in vitro* tout au moins, le chlorure de sodium n'a pas d'action toxique spécifique sur le rein. Si donc les solutions qui congèlent à — 0°,78 sont réno-conservatrices, c'est qu'elles sont isotoniques; si les autres solutions altèrent les épithéliums rénaux, c'est qu'elles sont hyper ou hypotoniques.

Le rôle du rein dans la rétention chlorurée. (N[os] 95 et 105.)

Malgré les travaux récents sur le sujet et les rapports de M. Widal et de M. Béco au Congrès de Liége, le rôle que joue le rein lui-même dans la production de la rétention chlorurée, au cours des néphrites, ne semble pas encore élucidé. En effet, alors que M. Widal soutient sa théorie personnelle de l'imperméabilité relative du rein au chlorure de sodium et trouve que la théorie rénale de la rétention chlorurée « est une conception si naturelle qu'elle se passe de longs commentaires », au contraire, M. Béco nous dit que « l'hypothèse d'une imperméabilité spéciale, élective, de la cellule rénale épithéliale pour le chlorure sodique, paraît être bien peu séduisante ».

Les discussions qui ont suivi l'exposé des rapports, ont montré que la pathogénie de la rétention des chlorures restait un point obscur pour la plupart des membres du Congrès et la conclusion unanime fut que cette question « demandait de nouvelles recherches afin que la discussion pût avoir une base plus précise ».

Dans ces conditions, il m'a semblé intéressant de relater deux ordres d'expériences que j'ai faites sur une série de chiens.

J'ai opéré d'une part sur des chiens normaux, d'autre part sur des chiens auxquels j'avais provoqué expérimentalement une néphrite épithéliale et qui étaient en état de rétention chlorurée, comme on pouvait le démontrer par l'épreuve de la chlorurie provoquée.

— La première série d'expériences fut conduite de la façon suivante : par une laparotomie nous mettions à nu le rein et l'uretère correspondant, alors nous cathétérisions l'uretère et nous introduisions une fine aiguille dans l'artère rénale, en la dirigeant dans le sens du courant. Par cette aiguille nous faisions pénétrer, sous très faible pression, une solution de sérum physiologique.

Cette expérience fut faite une dizaine de fois, tant sur des animaux sains que sur des chiens atteints de néphrite épithéliale. La quantité de sérum employée était de 1 litre et était injectée dans le même laps de temps. Or, la quantité de chlorure de sodium éliminé par l'uretère cathétérisé, fut toujours sensiblement égale, qu'il s'agisse de reins sains ou de reins atteints de néphrite épithéliale ; elle fut même légèrement supérieure dans ces derniers cas.

On peut donc conclure, de cette première série d'expériences, que le chlorure de sodium amené expérimentalement au rein n'est pas

retenu, quand le rein est atteint de néphrite épithéliale, puisqu'il s'élimine comme si le rein était sain.

— Notre seconde série d'expériences nous a montré que c'est dans l'intimité des tissus que le chlorure de sodium est arrêté, du moins dans les conditions où l'on se place, pour étudier la chlorurie provoquée.

Nous avons pratiqué à une série d'animaux préalablement saignés (les uns sains, les autres atteints de néphrite épithéliale) une injection de sérum physiologique dans les deux artéres fémorales. Nous nous arrêtions quand nous en avions fait passer un litre et nous prélevions alors 200 centimétres cubes de sang par ponction de l'artère rénale. Le dosage du chlorure de sodium contenu dans le sang ainsi retiré, nous a toujours montré des quantités moindres dans le cas de néphrites épithéliales que chez les animaux dont les reins étaient sains; de plus, nous avons noté que la quantité de sang qui s'écoule par l'artére rénale, dans un même laps de temps, est notablement supérieure chez les animaux dont les reins étaient sains.

Telles sont nos expériences qui ont porté exclusivement sur des reins atteints de néphrite épithéliale et dont il faudrait se garder de tirer des conclusions trop absolues, puisqu'il s'agit d'expériences sur l'animal, et que le problème que nous cherchons à résoudre, ne se présente pas, dans des conditions absolument identiques, chez l'homme.

Loin de nous la pensée d'ailleurs de soutenir, que l'imperméabilité rénale n'intervient pas comme cause de rétention des chlorures. Il nous semble hors de doute que dans certains cas (néphrites chroniques avec atrophie telle que le rein est réduit à l'état de moignon, pyélo-néphrite chirurgicale, etc.), les reins laissent mal filtrer le chlorure de sodium, comme d'ailleurs l'ensemble des substances qu'ils sont chargés d'éliminer, à l'état normal.

Mais dans les cas de néphrite épithéliale, le problème est plus complexe, puisque pour admettre le rôle exclusif du rein dans la rétention chlorurée, il faut supposer une perméabilité dissociée du rein, insuffisante pour le NaCl, normale ou exagérée pour les autres substances. C'est à ce sujet que les opinions les plus diverses ont été soutenues par les différents membres du Congrès de Liége, et de la discussion elle-même, il ressort qu'on manque encore de bases solides pour asseoir cette pathogénie si complexe.

— Nous pensons que nos expérimentations constituent une donnée précise, sur laquelle on pourra s'appuyer pour résoudre le probléme pathogénique et nous croyons pouvoir conclure que, tout au moins dans les faits de néphrites épithéliales que nous avons provoqués

expérimentalement, l'obstacle à l'élimination des chlorures n'était pas au niveau du rein. La rétention chlorurée doit, dans de semblables cas, être attribuée à une propriété spéciale des tissus et des humeurs qui sont plus aptes à retenir le sel, et aussi à un vice de la circulation générale ou locale qui, dans un même laps de temps, amène au rein malade moins de sang qu'au rein sain.

La notion des sérnms néphro-toxiques et ses conséquences. (Nos 72, 74, 85, 95.)

On sait l'importance qu'ont prise, dans ces dernières années, les cytotoxines dans l'étude de l'altération des organes et des tissus.

Les résultats obtenus par les élèves de Metchnikoff, au sujet des néphrotoxines, furent loin de répondre, au premier abord, à ce que l'on avait observé pour le sang et pour certains autres tissus. La cause de ces contradictions, signalées dans les premiers travaux, tient selon nous, à deux raisons : la première, que tous les sérums injectés aux animaux peuvent produire des lésions rénales ; la seconde, que l'on n'employait pas des méthodes précises de fixation et d'inclusion. Nous nous sommes mis, avec Rathery, à l'abri de ces deux causes d'erreur, et les conclusions que nous avons tirées de nos travaux, éclairent à plus d'un titre la pathologie rénale, comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants.

I. — Toxicité de la pulpe rénale. (Nos 72, 74. 75.)

Les essais d'opothérapie rénale, rendaient très importante l'étude expérimentale de l'action qu'exerce la pulpe rénale, sur la structure et la fonction des reins de l'animal auquel on l'injecte.

Nos expériences ont été faites de la façon suivante : nous avons préparé la pulpe rénale en broyant le rein avec l'appareil stérilisable de Néfédieff, et il nous a été facile d'injecter cette préparation dans le péritoine des animaux. Nous avons pu ainsi étudier les effets produits par l'injection de reins provenant d'un animal de même espèce, ou d'une espèce différente ; nous avons même cherché à savoir quels effets on obtenait, en injectant à un animal le suc provenant d'un de ses propres reins enlevés par néphrectomie.

Les résultats constatés sont des plus concordants et montrent l'action toxique de ces différentes injections.

Si, en effet, on injecte une dose trop forte (plus d'un rein de cobaye

à un lapin, par exemple), l'animal meurt dans les vingt-quatre heures, après avoir eu de l'albumine dans les urines, et ses reins présentent des lésions très manifestes.

Même à faible dose, les animaux supportent très mal les injections d'émulsion rénale, comme en fait preuve la diminution rapide de leur poids, avec adynamie progressive, aboutissant plus ou moins rapidement à la mort. Le rôle que jouent les altérations rénales dans les accidents terminaux, est affirmé par l'albuminurie constante, les accidents convulsifs fréquents et les lésions rénales trouvées à l'autopsie, analogues à celles que nous avons décrites sous le nom de cytolyse protoplasmique.

Notons enfin que les animaux auxquels nous avons fait des néphrectomies unilatérales simples, ont tous survécu, tandis que nous avons vu succomber tous ceux auxquels, après la néphrectomie, on avait injecté l'émulsion de leur propre rein; et à leur autopsie nous avons constaté des altérations manifestes de leur rein. Nous avons ainsi montré le pouvoir toxique du parenchyme rénal, et nos expériences ont d'ailleurs été confirmées, depuis lors, par celles de MM. Albarran et Léon Bernard.

C'est là, nous semble-t-il, une notion importante en pathologie rénale, et nous verrons plus loin toutes les conséquences qui en découlent, au point de vue de la physiologie pathologique.

Mais, de plus, au point de vue pratique, cette question ainsi envisagée confine de bien près à l'organothérapie. On est en droit de se demander, en présence des résultats que nous avons apportés, comment il peut se faire que, en thérapeutique, on ait obtenu de bons résultats par l'opothérapie rénale, du moment que l'émulsion de rein constitue, en quelque sorte, un poison électif pour cet organe.

Il nous semble que — comme M. Metchnikoff l'admet pour les cytotoxines en général — il y a une question de quantité; la substance rénale, qui est toxique à fortes doses, pourrait être excito-sécrétoire à doses faibles. Nous touchons là à une série de considérations et de travaux que nous avons envisagés d'une façon connexe avec les précédents, mais nous ne pouvons que les énoncer ici; nous compléterons plus loin cet exposé, lorsque nous résumerons nos travaux sur la thérapeutique des néphrites.

II. — Étude « in vivo » des sérums néphro-toxiques. (N°s 74, 83.)

Nous avons étudié le pouvoir toxique du sérum des animaux qui avaient reçu des injections d'émulsion rénale, et nous avons constaté que ce sérum, injecté à d'autres animaux, donnait lieu à des lésions rénales manifestes, se traduisant en clinique par de l'albuminurie, un amaigrissement rapide, quelquefois des crises convulsives; si l'on sacrifie l'animal, on note des lésions très nettes des reins.

Nos expériences *in vivo*, faites avec les sérums des animaux soumis à des injections de substance rénale d'un animal de même espèce ou d'espèce différente, montrent qu'il se développe une substance néphrotoxique, dans le sérum de ces animaux. Ce qui ressort aussi avec évidence de nos constatations, c'est que les lésions produites sur les reins par les sérums néphrotoxiques, sont absolument de même ordre, quoique de moindre intensité, que les lésions engendrées par les injections intrapéritonéales de pulpe rénale. La substance toxique pour le rein semble donc être la même dans les deux cas : elle est due à l'action des substances albuminoïdes de l'épithélium des tubes contournés qui, résorbées dans le sang, constituent pour le rein un poison électif.

III. — Etude « in vitro » du pouvoir néphro-toxique des sérums. (N° 83.)

A la conception des sérums expérimentalement néphrotoxiques on a pu faire une objection capitale, à savoir que tout sérum injecté à un animal provoquait des lésions rénales et de l'albuminurie; ils seraient donc tous néphrotoxiques.

Il était indiqué, dans ces conditions, d'avoir recours à notre procédé d'étude *in vitro* pour savoir si cette action toxique sur le rein était directe ou indirecte.

Nous avons noté d'abord, qu'il est facile de préparer une solution réno-conservatrice avec des sérums normaux, en ramenant — leur point de congélation de — 0,56 à — 0,78 — par adjonction de quelques gouttes d'une solution saturée de NaCl.

Ces précautions une fois prises, nous avons opéré avec des sérums normaux et des sérums expérimentalement néphrotoxiques. Nous avons vu ainsi que les sérums normaux de l'homme, du chien, du lapin, du cobaye, n'étaient pas nocifs *in vitro* pour les reins de lapin et de co-

baye. Nous pouvons opposer à cette absence de pouvoir nocif, les altérations manifestes que nous avons constatées sur les fragments de rein qui ont été plongés dans les sérums expérimentalement néphrotoxiques, ramenés à une concentration correspondant à — 0,78.

Nous croyons pouvoir conclure de ces expériences, que si l'injection de sérum normal à un animal produit de l'albuminurie, il ne s'agit pas là d'une action toxique de ce sérum sur le rein ; il se passe une action analogue à celle que l'on observe à la suite de l'injection d'eau salée, qui peut, dans certaines conditions, produire de l'albuminurie et des lésions rénales.

Au contraire, les sérums préparés expérimentalement par injection d'émulsion rénale ont un pouvoir véritablement toxique sur le rein, et la démonstration que nous en avons donnée, par notre procédé d'étude *in vitro*, nous semble trancher d'une façon définitive la question encore discutée des sérums néphrotoxiques.

Quantité minimum de substance rénale compatible avec l'existence.
(Nos 95 et 98.)

De l'étude faite par Tuffier et ultérieurement par nous-même, il ressort deux notions très précises découlant de nos constatations : la première que la vie de l'animal est compatible avec la suppression anatomique d'un rein et des trois quarts de l'autre, la seconde qu'à la suite de l'ablation du parenchyme rénal il y a hypertrophie compensatrice du tissu restant. Le détail d'une seule des nombreuses expériences que nous avons entreprises avec Dujarier, sera plus probant que toutes les descriptions que nous pourrions faire.

Il s'agissait d'un chien âgé de six mois et pesant 9 kilos. *Le 11 avril* 1898, on lui fait une laparotomie à droite de la ligne blanche (bord externe du muscle droit). Le rein droit est très facilement amené au dehors. Le pédicule est broyé avec le vasotribe de Tuffier et le rein enlevé, sans qu'il se soit produit aucune hémorragie.

Les suites opératoires sont des plus simples : le chien, au bout de deux jours, reprend son régime habituel sans en souffrir d'aucune façon.

Le rein droit ainsi enlevé pèse 46 grammes.

Le 24 avril, soit treize jours après, laparotomie par une incision à gauche de la ligne médiane. Le rein est amené difficilement au dehors, il est nettement plus volumineux que celui qui a été enlevé.

Le pédicule étant comprimé par un aide, on peut très facilement

décortiquer la moitié inférieure du rein et enlever un volumineux segment, sans qu'il se produise une hémorragie trop abondante. La plaie rénale est suturée au gros catgut, la capsule avec un catgut fin, si bien que le chien perd très peu de sang.

Les suites opératoires s'effectuent encore sans aucun accident : le chien urine le soir même de son opération, d'abord quelques gouttes de sang, puis de l'urine normale ; au bout de quatre jours il va tout à fait bien, et il ne paraît souffrir en aucune façon de sa résection rénale.

Le segment de rein enlevé pesait 20 grammes.

Le 11 mai, c'est-à-dire dix-huit jours après la seconde opération, nouvelle laparotomie latérale au niveau de la seconde cicatrice. Le rein est très difficilement amené à l'extérieur ; des adhérences très nombreuses l'unissent à la paroi postérieure, à l'épiploon et à l'intestin.

Ces adhérences peuvent être dilacérées sans qu'il se produise d'hémorragies très abondantes.

Le rein est encore volumineux. On résèque son extrémité supérieure, en prenant les mêmes précautions que lors de la précédente opération, et le chien perd ainsi très peu de sang.

Le segment de rein enlevé pesait 22 grammes.

Le chien reste près de deux jours dans le demi-coma, n'urinant pas et refusant absolument de boire. Le soir du deuxième jour, il pisse un gros caillot de sang qui bouchait sans doute son bassinet, puis il recommence à uriner d'une façon normale. A partir de ce moment, son état général s'améliore, il recommence à boire du lait, puis bientôt à prendre sa pâtée habituelle.

Le 1er juin, soit vingt jours après la précédente opération, nouvelle laparotomie gauche. Le rein est amené au dehors avec une très grande difficulté : en sectionnant les adhérences, le chien perd déjà beaucoup de sang.

La décortication du rein est impossible, en raison de nombreuses travées fibreuses dues aux précédentes opérations. On résèque donc un segment de rein sans décortication, ce qui ne permet pas de faire une hémostase parfaite et le moignon de rein, que l'on remet dans la fosse lombaire, saigne beaucoup, malgré un badigeonnage avec du sérum gélatiné.

Le segment ainsi enlevé pèse 12 grammes.

Les suites opératoires sont encore plus graves qu'à la suite de l'opération précédente : le chien n'urine pas, refuse de boire, mais de plus il a des vomissements peu abondants mais très fréquemment répétés.

Le 5 juin, il urine une série de caillots et quelques gouttes d'urine, il boit un peu de lait, mais il continue à vomir; il tombe progressivement dans le coma et meurt cinq jours après l'opération.

A *l'autopsie*, on constate que le moignon de rein qui reste pèse 10 grammes, soit 1 gr. 54 par kilogramme d'animal.

Le bassinet et l'uretère sont libres de tout caillot.

Histologiquement, le tissu rénal persistant est loin d'être sain, il est parcouru en tous sens par du tissu fibreux ne présentant pas de systématisation fixe, ne paraissant pas en tout cas commandé par la distribution vasculaire. Il semble bien que ce soit du tissu conjonctif, dû aux irritations apportées au rein par les opérations successives.

Quelques tubes et surtout quelques glomérules sont étouffés par le tissu conjonctif, mais la plupart présentent un calibre considérable, double et triple du calibre des tubes contournés et des glomérules du rein qui a été enlevé le premier. Il semble donc qu'il y ait eu de l'hypertrophie très marquée de l'appareil glomérulo-tubulaire.

Le cœur est très nettement hypertrophié, et le ventricule gauche présente une telle augmentation de volume, qu'il rappelle absolument le « cor bovinum » des affections aortiques. L'examen histologique démontre une hypertrophie simple de la fibre cardiaque ; en tout cas, il n'y a aucune trace de sclérose.

Les autres organes ne présentent absolument rien de spécial.

En somme, il s'agit d'un animal qui avait probablement (les reins sont en général sensiblement égaux chez le chien), 92 grammes de parenchyme rénal. On lui en a enlevé successivement, en trois fois, 88 grammes et le chien continuait à vivre. Ce n'est qu'après l'opération suivante, alors qu'on lui a enlevé encore 12 grammes de rein, qu'il présente des symptômes urémiques et qu'il meurt par insuffisance rénale.

Cette expérimentation nous semble être digne du développement que nous lui avons donné, car *elle nous renseigne sur trois points très importants dans les urémies lentes*.

a. Il suffit d'une très petite quantité de substance rénale pour s'opposer aux accidents d'urémie. Le chien vivait très bien avec 22 grammes de rein, ce qui fait 2 gr. 6 par kilogramme, les accidents d'urémie ne se produisirent que lorsqu'on enleva la moitié (12 grammes) du moignon rénal, ce qui portait à 1 gr. 5 la quantité de substance rénale par kilogramme. Et encore, sur ces 10 grammes de rein qui restaient, il y avait du tissu conjonctif; de plus, la mort fut produite non seulement par l'insuffisance rénale, mais encore l'opération et ses accidents (hémorragies abondantes) contribuèrent à amener

la terminaison plus rapide; il faut enfin tenir compte de l'intoxication par l'atropomorphine employée pour endormir le chien et qui se surajouta sans doute à l'intoxication par les poisons urémiques.

b. *L'hypertrophie compensatrice du rein* est on ne peut plus nette dans cette observation, puisqu'on a pu enlever 100 grammes de rein à un chien qui primitivement n'en avait que 92 grammes, et encore après toute cette série d'opérations, il lui restait 10 grammes de tissu rénal: le rein, pendant le temps écoulé de la première à la dernière opération, avait gagné 20 grammes en poids, qu'il ne devait probablement pas tout entier au tissu rénal (puisqu'il s'est développé du tissu scléreux); mais il est certain qu'une partie de cette augmentation de poids est due à l'hypertrophie du tissu rénal que prouve bien l'examen histologique (hypertrophie très marquée de l'appareil glomérulo-tubulaire.

c. *L'hypertrophie très marquée du cœur* a été constatée dans cette expérience, comme dans toutes les urémies lentes. Elle vient à l'appui de la théorie qui admet que l'hypertrophie du cœur est compensatrice, et destinée à lutter contre l'insuffisance rénale.

Altérations mécaniques des reins : leurs conséquences locales.
(N° 98.)

La LIGATURE DE L'URETÈRE est l'opération qui a été le plus souvent pratiquée, et les expériences de Straus et Germont ont été bien des fois reproduites, avec des résultats toujours identiques. Six à huit heures après la ligature, le rein correspondant est plus pâle et plus volumineux que le rein sain; à partir de ce moment, la pâleur devient de plus en plus accusée, et la dilatation du bassinet s'accentue, de telle sorte que le rein paraît augmenté de volume jusqu'à la fin du premier mois environ. Plus tard, au bout de quatre à cinq mois, le rein est complètement transformé en un kyste par suite de la destruction du tissu noble. Si l'on incise ce kyste, on constate que ses parois ont une épaisseur ne dépassant pas trois millimètres et qu'on ne peut pas y distinguer, à l'œil nu, ce qui provient de la substance corticale ou de la pyramide. Le contenu de la poche est un liquide absolument clair, dans lequel on trouve des traces d'urée et d'albumine. Histologiquement, on peut constater que la destruction des tubes urinifères se fait en deux phases : dans la première, on note l'ectasie des canalicules, qui est plus précoce et

plus accusée au niveau des tubes contournés que dans les rayons médullaires et les tubes collecteurs, sans doute parce que la pression est maxima au niveau du glomérule. Dans la seconde phase, qui commence quatre à cinq semaines après la ligature, il y a collapsus de tous les tubes, dont les éléments épithéliaux sont desquamés et résorbés, sans que nulle part, autour des tubes affaissés, il existe d'infiltration embryonnaire ou de sclérose.

Ces résultats sont obtenus, tels que nous venons de les décrire, quand l'asepsie a été rigoureuse. Que si, au contraire, la ligature n'a pas été faite selon les préceptes chirurgicaux, on obtient des résultats différents qui expliquent les conclusions que Charcot et Aufrecht avaient autrefois tirées de leurs expériences. Ces auteurs avaient constaté la production de néphrite diffuse et de sclérose consécutive, survenant à la suite de la ligature de l'uretère. Il est évident qu'il s'agissait alors de ligature septique, car on peut obtenir très facilement ce résultat si, après avoir lié l'uretère d'une façon aseptique, on injecte dans le bassinet — comme l'a fait Albarran — une culture microbienne qui, selon sa virulence, donnera lieu soit à de la suppuration rénale, soit à une néphrite diffuse évoluant ultérieurement vers la sclérose.

Ces constatations expérimentales expliquent comment, à l'autopsie de malades auxquels on trouve de la compression de l'uretère, les lésions rénales constatées ne sont pas toujours les mêmes. Si la compression est produite par un néoplasme du petit bassin, il est de règle que le rein présente des lésions d'inflammation subaiguë ou chroniques surajoutées aux lésions mécaniques, ce qui tient à ce que l'uretère se trouve plongé dans un tissu le plus souvent infecté et que l'infection peut se propager ainsi de proche en proche. On peut alors trouver à l'autopsie les différents stades anatomiques que nous avons signalées dans le cas de ligature septique de l'uretère.

Si, au contraire, l'uretère est coudé par suite d'une néphroptose ou s'il est comprimé par un organe aseptique (par un vaisseau, comme on l'observe fréquemment dans certaines hydronéphroses), on assiste à un processus analogue à ce qui se passe en cas de ligatures aseptiques, mais allant rarement jusqu'aux limites extrêmes que nous avons signalées. C'est ainsi que sont produites les différentes formes d'hydronéphrose, qui ne diffèrent que par le degré, de celles qu'on obtient par ligature aseptique de l'uretère.

Effets produits sur l'organisme par les lésions traumatiques d'un seul rein. (Nos 69 et 95.)

La réaction produite sur l'état général par une lésion traumatique d'un seul rein ressort des expériences que nous avons faites avec Rathery, et nous rappellerons simplement ici, les résultats que nous a donnés la ligature unilatérale de l'uretère. Elle fut faite sur vingt-trois lapins : la plupart moururent dans les vingt premiers jours, un au bout de trente-trois jours, deux au bout de soixante, un seul survécut longtemps et fut sacrifié au bout de cent soixante-trois jours. Tous les animaux, sauf un, présentèrent de l'albuminurie, un abaissement notable de leur poids et une cachexie progressive. Nous avons, chez plusieurs animaux, étudié la courbe journalière du poids : en opérant sur de jeunes lapins qui, en raison de leur âge, auraient dû augmenter de poids chaque jour, nous étions sûrs d'avoir une courbe de pesée très intéressante. Nous pûmes constater ainsi une diminution de poids progressive, se jugeant par des différences d'un kilo en deux mois. Ajoutons que trois chiens ont été opérés de la même façon et ont donné lieu à des constatations identiques.

De l'ensemble de ces données expérimentales, il ressort qu'une lésion mécanique d'un seul rein, entraîne des troubles très intenses, se traduisant par de l'albuminurie, et une cachexie progressive pouvant aboutir à la mort. Ces accidents ne sont pas dus à la suppression fonctionnelle du rein lésé, puisque dans les cas où nous avons pratiqué la néphrectomie unilatérale, nous n'avons constaté aucun de ces troubles qui sont nettement d'origine toxique et sont en tout semblables aux phénomènes morbides que nous avons provoqués, avec Rathery, par injection d'émulsion rénale aux animaux. Aussi croyons-nous que la résorption du tissu rénal qui se fait au niveau du rein lésé mécaniquement, surtout quand il s'agit de ligature de l'uretère, entraîne le passage dans le sang d'émulsion rénale toxique qui produit d'une part les troubles de l'état général, et d'autre part les lésions de l'autre rein.

Quand, au lieu de lier un seul uretère, on fait la ligature des deux pédicules du rein, on produit une anurie brusque et complète qui, sans prétendre reproduire tous les phénomènes de l'insuffisance rénale observés au cours des néphrites, détermine néanmoins un certain nombre de troubles analogues et permet, par suite, d'en faire une étude expérimentale comme l'ont fait Achard et Loeper, dans une série de travaux des plus intéressants.

Effets produits par la lésion d'un rein, sur le rein du côté opposé.
(Nos 70, 75, 96 et thèse d'Hédouin.)

Au cours des recherches que nous avons faites, avec Rathery, sur l'histologie et l'anatomie pathologique des tubes contournés du rein, nous avons été amenés à constater l'influence qu'ont les lésions traumatiques d'un rein, sur le reni du côté opposé. Dans une série de travaux et de publications nous avons mis en relief, grâce à la méthode expérimentale, l'existence du retentissement lésionnel d'un rein sur l'autre et cette notion éclaire toute une série de points encore obscurs de la pathologie rénale, ainsi que notre élève Hédouin a pu l'établir dans sa thèse. D'ailleurs, si cette action des lésions traumatiques d'un rein sur l'autre n'avait pas été étudiée systématiquement avant nos travaux, nous avons pu trouver cependant une série d'expérimentations antérieures aux nôtres et qui plaident d'autant mieux dans le sens que nous indiquons, qu'elles n'avaient été nullement faites dans le but de prouver le retentissement lésionnel d'un rein sur l'autre.

La *contusion rénale* a, sur le rein opposé, une action indubitable. A la suite d'une violente contusion unilatérale pratiquée expérimentalement sur un animal, nous avons constaté que la diurèse totale est considérablement diminuée, quelquefois même abolie pendant vingt-quatre heures et même plus.

Dans les travaux de Tuffier, nous avons relevé des observations expérimentales faites dans le but d'étudier le mécanisme des lésions produites par les contusions du rein, et qui viennent à l'appui de la notion expérimentale du retentissement lésionnel d'un rein sur l'autre : cet auteur pratiquait une violente contusion du rein et recueillait séparément les urines des deux reins ; or, il a noté que, au bout de quelques heures, le taux des urines excrétées par le rein non traumatisé était diminué et que parfois même il survenait de l'hématurie.

L'*hydronéphrose expérimentale* d'un rein provoque également des troubles de sécrétion de l'autre rein, comme l'ont établi Guyon, Israel, Luntz et Gotzl.

Ces troubles fonctionnels sont dus à des lésions du rein, comme nous l'avons établi avec Rathery par une série d'expérimentations concordantes. Ces lésions présentées par le rein opposé ont été étudiées par nous après ligature unilatérale de l'artère, de la veine ou de l'uretère ; c'est dans ce dernier cas que les lésions sont le plus nettes ; on peut les étudier à trois périodes différentes.

Les animaux sacrifiés dans la première semaine qui a suivi l'opéra-

tion présentent du côté opposé à la lésion les lésions que nous avons décrites avec Rathery sous le nom de cytolyse protoplasmique ; ces altérations sont insulaires et portent exclusivement sur l'épithélium des tubes contournés.

Quand on sacrifie les animaux du troisième au sixième mois, l'épithélium rénal est encore lésé par îlots, mais d'une façon beaucoup plus accentuée, et surtout on voit autour des tubes altérés un début de

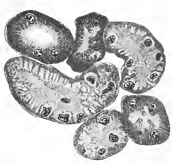


Fig. 11. — Preuves expérimentales du retentissement des lésions d'un rein sur l'autre. Tubes contournés du rein d'un lapin dont l'uretère du rein opposé a été lié. — Lésions aiguës.

sclérose, sous forme de tissu conjonctif jeune avec nombreuses cellules embryonnaires.

Les animaux qui ont été sacrifiés au bout d'un an ou deux avaient, du côté opposé à la lésion traumatique, un rein atteint de néphrite scléreuse avec adhérences de la capsule au parenchyme et présence de nombreux kystes. Histologiquement, ce sont les lésions de sclérose qui prédominent : il existe de larges îlots formés de fibres volumineuses du tissu conjonctif partant des artérioles dont les parois sont épaissies et l'on constate des membranes glomérulaires qui ont une épaisseur sept ou huit fois plus considérable qu'à l'état normal.

Entre ces îlots de sclérose on peut trouver des zones d'hypertrophie compensatrice telles qu'Albarran les a mises en relief dans ses faits expérimentaux, mais l'existence des lésions est mise hors de doute par l'ensemble de nos constatations expérimentales qui établissent la notion du retentissement lésionnel d'un rein sur l'autre. Il est vrai que dans les remarquables expériences qu'il fit autrefois sur l'hydro-

néphrose expérimentale, Albarran ne signala pas de lésions du rein opposé, pas plus que dans quatre expériences récentes qu'il a faites avec Léon Bernard. Encore cependant est-il juste de faire remarquer que dans les expériences anciennes il est fait mention de congestion du rein opposé, amenant dans un cas de l'hémorragie. De même il est dit que « sur des animaux ayant vécu trop longtemps (un chien après huit mois) il peut exister un peu de sclérose au niveau du rein

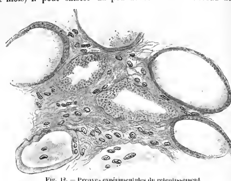


Fig. 12. — Preuves expérimentales du retentissement des lésions d'un rein sur l'autre. Tubes contournés du rein d'un lapin dont l'uretère du rein opposé a été lié. — Lésions chroniques.

opposé ». Quant aux quatre expérimentations récentes, elles seraient contradictoires, selon l'expression d'Albarran et Bernard, car dans un cas « les altérations du rein opposé à la ligature sont tout à fait frappantes : il présente des lobules entiers où les cellules sont tuméfiées, troubles avec de fines granulations, leurs contours sont indistincts ; à un degré plus avancé, les cellules fusionnées tombent dans la lumière du tube, elles s'y réduisent en une fine poussière qui constitue de véritables cylindres ». Dans ce premier cas, il n'y a donc pas de doute, le rein opposé est très nettement lésé. Dans les trois autres cas, il serait indemne d'après Albarran et Bernard, mais nous croyons que leurs constatations peuvent être interprétées différemment. En effet, ils signalent dans ces cas « des altérations disséminées, des vacuolisations cellulaires analogues à la plasmolyse de Castaigne et Rathery », plus loin ils disent qu'une série de cellules épithéliales ont un épithélium clair, mais ils ajoutent que « vraiment cette lésion était trop insignifiante pour pouvoir être retenue ». En réalité, il nous semble au

contraire que les constatations faites par Albarran se rapprochent beaucoup des nôtres, puisqu'on y trouve la même gradation de faits : lésions cellulaires peu marquées, lésions cellulaires très marquées, lésions scléreuses.

D'ailleurs, une série d'expérimentations publiées par Bertensehm viennent encore renforcer les conclusions que nous avons formulées, puisque cet auteur décrit, à la suite des ligatures d'un seul uretère, des lésions siégeant dans le rein opposé et se traduisant au niveau des tubes contournés par de la dégénérescence albumineuse et hyaline, de l'exfoliation épithéliale, des cylindres épithéliaux, épithélio-granuleux, même hyalins et hématiques. Ses conclusions, identiques aux nôtres, sont les suivantes : « L'animal chez lequel on a lié un uretère ne peut passer pour sain, et, comme on le voit dans nos conclusions, un tel organisme présente un état identique à un organisme atteint de néphrite diffuse. »

Ainsi donc la lésion mécanique produite sur un seul rein entraîne des lésions de l'autre rein et cela par l'intermédiaire d'une intoxication de l'organisme par des substances résorbées au niveau du rein traumatisé.

Néphrites unilatérales obtenues par l'expérimentation.
(N° 75 et thèse d'Hédouin.)

Dans les intoxications que nous avons cherché à produire par injection sous-cutanée ou intraveineuse de poisons ou de toxines, quels que fussent la dose injectée et le manuel opératoire employé, nous avons toujours obtenu des lésions bilatérales avec intensité sensiblement égale sur l'un ou l'autre rein. En revanche, nous avons pu provoquer des lésions suppuratives d'un seul rein, par injections intra-veineuses de culture microbienne. D'ailleurs, Albarran avait déjà provoqué des lésions unilatérales, après injections intra-veineuses de coli-bacille : dans ce but, il contusionnait l'un des deux reins d'un animal auquel il venait d'injecter dans la veine de l'oreille une culture de *bacterium coli*. En faisant l'autopsie de l'animal le surlendemain, on constatait, exclusivement au niveau du rein contusionné, les stries jaunâtres de la suppuration commençante.

Il ressort, en somme, de l'ensemble de ces faits expérimentaux, qu'il peut exister sans doute des néphrites vraiment unilatérales ou à prédominance unilatérale, mais ce sont là des faits exceptionnels que l'on constate dans les cas de suppurations rénales.

La rareté de ces lésions unilatérales est facilement expliquée par ce fait que les poisons contenus dans le sang s'éliminent par les deux reins et doivent, par conséquent, les léser tous les deux : mais alors même qu'un seul rein aurait été primitivement touché, la néphrite ne restera pas longtemps unilatérale, parce que, comme nous l'avons montré avec Rathery, l'*altération d'un seul rein entraîne secondairement des lésions de l'autre rein.*

Étude expérimentale du rôle de l'hérédité morbide en pathologie rénale. (N[os] 88, 95, 98 et thèse de Perrigault.)

Nos expériences, avec Rathery, ont été conduites de façons diverses, qui nous permettent de classer, en deux grands groupes, les résultats obtenus : le premier comprend les cas où nous avons pratiqué des injections de substances néphro-toxiques à des femelles pleines ; le second groupe, qui répond mieux à ce qui se passe en clinique humaine, comprend les cas où nous avons pu faire couvrir et rendre pleines des femelles auxquelles nous avions produit antérieurement des lésions rénales.

Les injections d'émulsion rénale ou de sérums néphro-toxiques sont très mal supportées par les femelles pleines, et il faut avoir soin de ne pas injecter de fortes doses si l'on veut éviter l'avortement.

Sur 10 femelles que nous avons traitées, 5 ont mis bas des fœtus morts, respectivement un jour, trois jours et dix-sept jours après l'injection. Les autres ont donné naissance à des petits vivants, mais chétifs, malingres, se développant mal et qui, pour la plupart, sont morts rapidement de cachexie progressive ou à la suite de convulsions.

L'étude des lésions rénales présentées par les jeunes animaux, dont *les mères étaient atteintes de néphrite avant d'être couvertes*, se rapproche davantage des faits que l'on a l'habitude d'observer en clinique, mais expérimentalement, ces lésions sont assez difficiles à provoquer pour les raisons que nous allons énoncer.

Il faut, en effet, tout d'abord, que la néphrite produite chez la femelle soit assez intense pour qu'il passe dans la circulation des substances néphro-toxiques qui pourront envahir ultérieurement l'organisme fœtal. Mais il importe que ces lésions ne soient pas trop accentuées, afin que l'organisme puisse faire les frais nécessaires à la conception, à la grossesse et à la mise-bas à terme.

Nous avons pu, dans trois cas au moins, éviter ces deux écueils et provoquer, chez des femelles, des néphrites intenses sans doute,

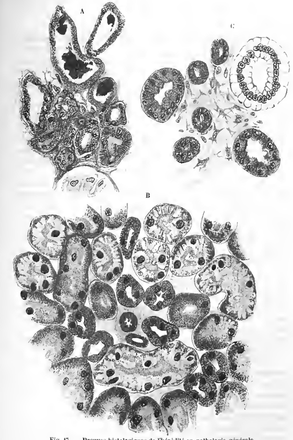


Fig. 15. — Preuves histologiques de l'hérédité en pathologie générale.

A. Rein normal de fœtus de cobaye. Les tubes sont plongés dans un tissu embryonnaire très abondant qui est disparu lors de la naissance à terme.

B. Rein de jeune lapin dont la mère avait été traitée par des injections d'émulsion rénale pendant qu'elle était pleine. — Tubes contournés présentant des lésions de cytolyse protoplasmique du 2e degré, au milieu d'autres tubes paraissant sains.

C. Rein de jeune cobaye dont la mère avait été traitée, pendant qu'elle était pleine, par des injections d'émulsion rénale. — Lésions de néphrite chronique.

mais permettant, toutefois, des mises-bas à terme, de sorte que nous avons pu étudier histologiquement les reins de leurs produits.

Les lésions que nous avons constatées, dans ces deux séries d'expérimentations, sont analogues et offrent deux variétés : tantôt les altérations étaient uniquement épithéliales, et, pour ainsi dire, superficielles; tantôt, elles étaient diffuses et durables.

Les lésions épithéliales se présentent sous l'aspect que nous avons nommé cytolyse protoplasmique, et sont tout à fait comparables à celles que l'on observe chez les animaux auxquels on a injecté de l'émulsion rénale. On trouve, en effet, disséminés sous l'étendue des coupes, une série d'îlots formés de quatre ou cinq tubes et tranchant, par leur coloration claire, sur les tubes voisins qui sont tout à fait intacts. Si l'on examine à un plus fort grossissement ces zones altérées, on note que les cellules ont perdu presque complètement leurs granulations, surtout dans les parties sus et péri-nucléaires. Il s'agit donc là de lésions très marquées des tubes contournés, entraînant le passage d'albumine dans les urines, mais de lésions limitées, permettant la survie des animaux.

Les altérations diffuses que nous avons produites expérimentalement, sont analogues à celles dont nous signalerons d'autre part l'existence chez de jeunes enfants nés de mères atteintes de néphrite interstitielle.

A un faible grossissement, on constate des zones très nettes de sclérose péri-glomérulaire et péri-tubulaire. Il s'agit, dans ces cas, de sclérose jeune (tissu conjonctif avec nombreuses cellules embryonnaires), mais les fibrilles sont cependant assez volumineuses et prennent intensément le carmin, de sorte qu'on ne peut pas croire que ce soit du tissu mésenchymateux, lequel est constant, comme nous l'avons montré, dans les reins des fœtus normaux, mais disparaît complètement à la naissance.

Les tubes contournés qui sont encerclés par la sclérose prennent un aspect étoilé et s'atrophient, de même que les glomérules voisins deviennent imperméables et que les parois des artérioles sont très nettement épaissies.

En dehors des zones conjonctives, on trouve, par places, des groupes de tubes contournés dont l'épithélium est très altéré : la bordure en brosse a complètement disparu, et le protoplasma cellulaire n'est plus représenté que par une bande très mince adhérant à la membrane basale. On assiste, en ces points, à la formation de cylindres intratubulaires.

Telles sont les lésions expérimentales que nous avons pu provoquer, et il est facile de comprendre que leur connaissance complète

utilement les notions anatomo-cliniques : d'une part, en effet, nous avons reproduit des lésions diffuses telles que nous les trouverons chez l'enfant et montré ainsi qu'elles sont bien dues à l'hérédité; mais de plus, nous avons pu établir que, dans un grand nombre de cas, les lésions sont plus superficielles, compatibles avec l'existence, et cela nous permet de comprendre les formes héréditaires moins graves, notamment l'état que nous décrirons sous le nom de « *débilité rénale* ».

Enfin, l'étude du pouvoir néphro-toxique du sérum et du liquide amniotique des femelles pleines, atteintes de néphrite, nous a montré qu'il existe des substances néphro-toxiques dans le sang maternel, et qu'elles sont transmises très abondamment au fœtus.

Le fœtus est donc, pendant toute la durée de son développement, irrigué et baigné par des humeurs néphro-toxiques. Mais il y a des degrés dans la toxicité : aussi, dans certains cas, les altérations seront si marquées que la mort surviendra dans les premiers jours ou même les premières heures, tandis que, dans d'autres, les altérations sont superficielles et compatibles avec la vie; mais le rein n'en reste pas moins un point faible, prêt à présenter des réactions lésionnelles à l'occasion des moindres poussées toxiques ou infectieuses : c'est le substratum anatomique de l'état que nous décrirons sous le nom de « Débilité Rénale ».

LE REIN HUMAIN

HISTOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE DU REIN DE L'HOMME

Peut-on étudier la structure du tube contourné normal chez l'homme? (N° 95 et thèse de Rathery.)

Il est très difficile d'étudier chez l'homme le tube contourné normal, pour deux raisons : tout d'abord, les lésions rénales y sont extrêmement fréquentes; on sait du reste combien il est rare de trouver, même chez l'animal sain, un rein tout à fait normal. A plus forte raison, lorsqu'un malade a succombé à une affection quelconque, celle-ci a le plus souvent retenti sur son rein et l'a lésé. Ce n'est donc que dans des cas très exceptionnels (reins de suppliciés, d'individus morts après un traumatisme, etc.), qu'on pourrait étudier avec fruit

le tube contourné du rein. Même alors, l'organe est le plus souvent déjà taré par des infections antérieures.

La secoude cause d'erreur réside dans ce fait, qu'à moins de conditions particulières (autopsies médico-légales, opérations chirurgicales), le rein ne peut être, en France, prélevé sur le cadavre que vingt-quatre heures après la mort. Renaut, pour cette raison, dans son *Traité d'histologie*, admet comme illusoire l'examen anatomo-pathologique du tube contourné chez l'homme.

Ayant eu l'occasion d'avoir entre les mains, dans six cas, des reins frais provenant d'opérations chirurgicales ou d'autopsies faites dans des conditions particulièrement favorables et dans trois cas des reins de fœtus humain (deux immédiatement après la naissance, le troisième lors d'un avortement au deuxième mois d'une grossesse) nous avons pu vérifier l'analogie entre la structure du rein humain et celle des reins des animaux, tels que le cobaye, le lapin, le chien.

Le tube contourné normal chez l'homme adulte.
(N° 95 et thèse de Rathery.)

Les reins que nous avons eu l'occasion d'examiner étaient tous pathologiques, mais ils l'étaient à des degrés divers. De plus, comme nous le verrons plus loin, les lésions d'un rein, sauf en cas d'infections ou d'intoxications massives, sont parcellaires. On pouvait donc espérer, à côté des tubes lésés, trouver des tubes normaux. Un de nos cas fut surtout favorable pour ce genre d'examen.

Il s'agissait d'un sarcome vertébral et l'on dut, au cours de l'opération, enlever un rein qui présentait du reste des lésions néoplasiques limitées à une de ses extrémités, mais le reste de l'organe paraissait sain.

Nous pûmes établir, par ces examens, les points suivants :

1° Le tube contourné humain normal se présente avec une lumière *vide de tout élément;* les boules albumineuses, l'exsudat réticulaire que l'on rencontre au centre du tube sont dus à des vices de fixation.

2° Tout tube contourné est revêtu, sur *tout* le bord regardant la lumière centrale, d'une *bordure en brosse*, dont chacun des éléments est distinct, si la fixation et la coloration sont bonnes. Cette bordure en brosse se colore électivement en rouge par la fuchsine acide; elle est limitée, du côté du corps cellulaire, par une ligne pointillée, possédant les mêmes réactions colorantes.

3° Chaque tube est entouré par une *membrane basale* se colorant électivement en rouge par la fuchsine acide.

4° Le corps protoplasmique de la cellule présente des *différences de hauteur*, tenant probablement à des variations sécrétoires. Il comprend une portion basale attenante à la membrane basale, finement striée (stries de Heidenhain). Ces stries s'arrêtent à peu près au niveau du noyau, qui se trouve situé à l'union des deux tiers externes avec le tiers interne. Ce dernier tiers interne est formé par un protoplasma finement granuleux dans lequel les granulations, normalement, sont tellement pressées qu'il est impossible d'y déceler un réticulum.

5° Les cellules, composant un tube, *ne laissent pas voir le plus souvent leurs limites latérales*, en sorte que la coupe transversale d'un tube paraît comme formée d'une bande protoplasmique uniforme semée de noyaux. Sur une même coupe, chacune des cellules ne possède pas un noyau; cela provient de ce que ceux-ci ne sont pas tous placés sur un même plan et ne peuvent ainsi être tous atteints par la coupe.

Le tube contourné normal chez l'embryon humain et le nouveau-né.
(Nos 88, 95 et thèse de Rathery.)

Nous avons pu examiner *trois reins d'embryon humain ou de nouveau-né* sur des pièces fraîches. Dans un cas, il s'agissait d'une fausse couche faite au deuxième mois au cours d'une fièvre typhoïde; les deux autres concernaient des grossesses à terme, l'enfant étant mort pendant l'accouchement; dans une de nos observations, la mère mourut d'hémorragie foudroyante pendant le travail; dans l'autre, on avait affaire à un bassin rétréci, et l'enfant succomba immédiatement après l'accouchement avec des fractures de côtes.

Le rein d'enfant né à terme présente des tubes contournés assez semblables à ceux de l'adulte; le tube présente une bordure en brosse continue tout à fait identique à celle du tube contourné du rein adulte; la lumière plus ou moins marquée, suivant les cas, est toujours libre. La membrane basale est très nette; membrane basale et bordure en brosse se colorent électivement en rouge par la fuchsine acide. A la base de la brosse, on distingue facilement la ligne sombre pointillée séparant la bordure de la masse protoplasmique. Celle-ci est uniformément granuleuse, sombre, sans les stries basales de Heidenhain; dans certains tubes, cependant, on les devine déjà. Le plus souvent, on ne distingue pas de séparation cellulaire, cependant

parfois *cette séparation existe nettement;* le protoplasma semble alors un peu moins sombre. Le noyau, situé à l'union des deux tiers externes avec le tiers interne est arrondi, se teinte assez fortement et présente *un nucléole et des grains chromatiques.*

La plupart des cellules, lorsqu'elles sont nettement séparées, possèdent un noyau visible sur la coupe. Ce tube contourné est entouré de capillaires dilatés, le tissu conjonctif embryonnaire est relativement peu *abondant;* en certains points, il est totalement absent autour des tubes contournés. Ceux-ci se différencient facilement des tubes droits, dont la structure est assez semblable à celle du rein adulte, et dont le noyau est beaucoup plus clair que celui des tubes contournés.

Le rein du fœtus de deux mois présente des différences de structure avec les reins précédents.

D'abord le tube droit est beaucoup plus clair. Quant au tube contourné il est formé de cellules polyédriques, plus ou moins surélevées suivant le degré d'étendue de la lumière, fortement granuleuses, sombres, dont on distingue nettement les limites; un gros noyau plus foncé que celui des tubes droits, légèrement ovalaire, occupe le milieu du corps cellulaire; dans ce noyau, on distingue de petits grains de chromatine en assez grand nombre; beaucoup de noyaux présentent des figures de karyokinèse.

Tout tube possède une *membrane basale* et une *bordure en brosse* se colorant électivement en rouge par la fuchsine acide. Cette bordure se présente comme une mince bande sombre séparée par une ligne plus foncée, du corps protoplasmique cellulaire. Ses éléments sont comme agglomérés en une multitude de petits paquets, aussi paraît-elle formée par une série de grosses dents plus ou moins régulières.

Les tubes contournés sont plongés dans un tissu embryonnaire abondant, à larges mailles.

En résumé, le tube contourné acquiert de très bonne heure, chez le fœtus humain, sa structure spéciale. La brosse existe dès le deuxième mois.

Les altérations cadavériques du rein chez l'homme.

(N° 76 et thèse de Rathery.)

Pour étudier ce qui, sur une coupe de rein humain recueilli dans les conditions ordinaires d'examen (24 heures après la mort), devait

être considéré comme appartenant en propre au processus cadavérique, nous avons opéré de la façon suivante :

L'un des reins, chez un sujet, a pu être prélevé immédiatement après la mort, et nous avons comparé sa structure avec celle de l'autre rein que l'on avait laissé en place dans le cadavre et que l'on a prélevé au bout de 24 heures; de plus, sur le rein dont l'ablation avait été faite immédiatement après la mort, nous avons prélevé, à des moments différents, de petits morceaux que nous fixions ensuite.

Nous sommes ainsi arrivé aux conclusions suivantes :

1° Le rein s'altère très rapidement après la mort. *Un rein enlevé au bout de deux heures est déjà altéré.* Il y a relativement plus de différence entre une coupe de fragment de rein prélevé et fixé immédiatement après la mort et une autre coupe d'un fragment du même rein prélevé 2 heures après, qu'entre cette même coupe du fragment prélevé 2 heures après, et une autre coupe d'un fragment du même rein prélevé 12 heures ou 24 heures après. En un mot, les lésions cadavériques s'installent *précocement*, mais elles ne *sont pas progressivement croissantes*, au moins dans une certaine mesure.

2° La bordure en brosse se lèse très rapidement. Au bout de 2 heures, son aspect est très flou, quand elle persiste encore; *le plus habituellement elle a déjà disparu presque complètement.* Au bout de 24 heures, il n'existe plus de bordure en brosse bien nette. En pratiquant la coloration de Sauer, on peut remarquer qu'elle subsiste, sous forme d'une ombre rouge, au niveau de certaines cellules; mais elle ne constitue plus un revêtement continu.

3° Les cellules sont très précocement abrasées; toute la portion sus-nucléaire a disparu, ou bien n'existe plus que sous forme de débris cellulaires dans l'intérieur du tube.

4° Les cellules, sur les coupes de morceaux recueillis à l'autopsie, se sont fréquemment disjointes les unes d'avec les autres; il existe des espaces clairs, séparant les cellules constituantes d'un même tube. Les cellules ainsi disjointes peuvent encore adhérer à la membrane basale, ou se trouver complètement libres dans la cavité du tube.

5° Souvent on voit les cellules se séparer en bloc de la membrane basale et, tout en étant encore accolées entre elles, venir se placer au centre du tube.

Toutes ces altérations (*desquamation épithéliale, abrasion cellulaire*) *faisaient défaut* dans les coupes du même rein recueilli *immédiatement* après la mort; elles peuvent donc être regardées comme *cadavériques*; l'absence de bordure en brosse dans des tubes dont le protoplasma semble conservé, indiquerait donc toujours une altération

post mortem ; la bordure en brosse ne disparaît, comme nous allons pouvoir nous en rendre compte, que très tardivement dans les lésions anatomo-pathologiques.

L'existence de la bordure en brosse sera donc un bon moyen de contrôle, dans l'appréciation des lésions des tubuli contorti.

Les autres segments du tube rénal et particulièrement le tube droit sont, au contraire, relativement bien conservés dans les conditions ordinaires où se trouve pratiquée l'autopsie.

Lésions cytologiques du tube contourné humain.
(N° 95 et thèse de Rathery.)

Nous ne prétendons pas ici faire l'histoire complète des lésions cytologiques du tube contourné chez l'homme. Il nous faudrait un nombre de matériaux plus considérable que celui que nous possédons, et nous avons vu combien il est difficile de recueillir des reins sur lesquels on puisse pratiquer un examen histologique sérieux.

Nous voulons ici montrer les lésions que nous avons pu constater, dans la lecture des coupes des fragments de reins frais, que nous avons traités par notre méthode de fixation et de coloration. Nous nous sommes aperçu, en effet, combien ces lésions étaient différentes de celles que l'on décrit habituellement, et ces différences tiennent, selon nous, à la mauvaise fixation employée par bien des auteurs et aussi à la non interprétation des lésions cadavériques.

Il est impossible, en effet, de juger certaines lésions épithéliales aiguës sur les reins prélevés 24 heures après la mort ; ces lésions sont faciles à décrire au contraire lorsque l'examen a pu être fait sur des *pièces fraîches* et *convenablement fixées*. Lorsqu'il s'agit d'altérations chroniques de l'épithélium, lorsque ce dernier a subi une transformation complète, comme dans le cours de certaines néphrites chroniques, les altérations cadavériques sont moins marquées, car l'épithélium est devenu moins fragile.

Nous décrirons l'une et l'autre de ces deux sortes de lésions et nous verrons leur analogie complète avec celles que nous avons étudiées chez l'animal.

Nous dirons de suite que le plus souvent les lésions sont *insulaires* : à côté des tubes très altérés, existent des tubes presque normaux, et cela, autant dans les lésions aiguës que dans les lésions chroniques. Dans un cas, cependant, où nous avons eu affaire à une néphrite diffuse d'origine syphilitique compliquée d'anurie, tous les

tubes furent trouvés altérés, mais ces altérations étaient inégalement marquées suivant les régions.

Lésions aiguës. — Nous en étudierons deux types :

1° Les formes atténuées;

2° Les formes diffuses.

1° *Lésions atténuées.* — Ces lésions ont été observées dans une néphrite pneumonique et dans trois cas de pyonéphrose.

On distingue nettement la cytolyse protoplasmique périnucléaire siégeant autour du noyau et sous les bordures en brosse; dans certains tubes, on peut alors apercevoir un fin réseau protoplasmique; parfois les altérations sont plus marquées, les granulations protoplasmiques ont par places complètement disparu de la cellule, d'où l'aspect d'une pseudo-vacuole plus ou moins volumineuse, recouverte par une mince bande protoplasmique et par la bordure en brosse; les vacuoles peuvent être plus nombreuses, occuper quatre à cinq cellules d'un seul tube, la bordure est alors un peu déformée, mais on la reconnaît encore à sa couleur élective. Par des fixations au Flemming, nous nous sommes assuré que cette pseudo-vacuolisation n'était pas due à la présence de la graisse.

Enfin, en d'autres points, la structure normale du tube est absolument modifiée : la lumière est comblée par des détritus granuleux et des débris de bordure, mais il persiste longtemps encore, du côté de la membrane basale, une portion adhérente de protoplasma, sous forme de réticulum très fin présentant, dans ses mailles, des granulations clairsemées; la strie de Heidenhain a complètement disparu.

Notons que, dans les cas où l'on avait trouvé une forte albuminurie, les capillaires étaient très volumineux, gorgés d'hématies et intimement accolés aux tubes contournés.

2° *Lésions massives.* — Nous les avons rencontrées dans un cas de néphrite syphilitique secondaire, publié par A. Chauffard et F.-X. Gouraud, et dont nous avons pu faire l'examen histologique par nos procédés, dans des circonstances particulièrement favorables.

Tous les tubes contournés sont lésés, mais inégalement, par îlots de plusieurs tubes; les altérations, bien que diffuses, montrent encore ici une tendance à l'ordination insulaire.

Les tubes les moins lésés, et ce sont les plus rares, ont leurs cellules très gonflées, atteintes de cytolyse protoplasmique et formant des pseudo-vacuoles.

La bordure en brosse persiste en bien des points; cependant, en certains endroits, elle est dilacérée et l'on voit le contenu protoplasmique de la cellule se déverser dans le tube.

Dans un deuxième stade, la cellule du tube contourné a expulsé son contenu protoplasmique; aussi s'aplatit-elle au point que son épaisseur égale à peine celle de son noyau. Le revêtement cellulaire du tube contourné est formé d'une mince bande très basse, parsemée de noyaux allongés, mais se terminant par une ligne très nette du côté de la lumière; on retrouve encore des traces de bordure en brosse, mais celle-ci disparaît peu à peu, et l'aspect du tube contourné est tout à fait analogue à celui que l'on retrouve au cours de certaines néphrites chroniques. La lumière de ce tube ainsi dilaté, est remplie par un magma granuleux qui constitue un cylindre.

Dans un cas de pyélonéphrite, nous avons vu qu'il existait au niveau du rein, des amas de cellules embryonnaires sous forme de macrophages, s'infiltrant dans l'interstice des tubes, et pénétrant à leur intérieur. Dans ces cellules, on pouvait retrouver des enclaves, présentant des réactions colorantes semblables à celle du tissu rénal. Il est intéressant de noter ici l'analogie de ces figures avec celle que nous avons vu dans les fragments de rein injectés dans le péritoine des animaux, bien que dans ce dernier cas il s'agisse de lésions aseptiques. Ainsi pourraient s'expliquer, par lésions pathologiques spontanées, la production de néphro-toxines analogues à celles que nous avons obtenues expérimentalement. Ces macrophages sont à rapprocher également des leucocytes granuleux, que l'on rencontre dans les urines au cours de certaines lésions rénales.

Lésions chroniques. — Nous les avons étudiées dans nos différentes coupes de reins humains, qui, toutes, présentaient des lésions chroniques plus ou moins intenses. Les altérations sont comme chez l'animal de deux types.

1° Le tube contourné est *dilaté*, sa lumière est vaste, sa membrane basale est épaisse; quant à sa structure protoplasmique, elle est complètement modifiée; la striation basale, les granulations, la bordure en brosse ont disparu, et il n'existe plus qu'une mince bande homogène, délimitée par un bord très net du côté de la lumière centrale, parsemée de deux ou trois noyaux aplatis et allongés transversalement;

2° Au niveau des îlots denses de sclérose, on constate une *atrophie du tube contourné*, sa membrane basale s'épaissit considérablement, il se déforme dans son ensemble, prend un aspect stellaire, en même temps que la lumière disparaît progressivement et qu'il n'existe plus, comme dernier vestige de la bordure en brosse, qu'un point rouge central, qui finit lui-même, comme le reste du tube, par se perdre dans le tissu scléreux envahissant.

ÉTIOLOGIE DES NÉPHRITES

Rôle des causes prédisposantes. (N° 95.)

La notion de la cause déterminante ne suffit pas, dans tous les cas, à expliquer toute l'étiologie de certains cas de néphrite. Maintenant que nous avons passé en revue l'étiologie expérimentale des néphrites, nous pouvons essayer de spécifier le degré d'action qu'ont, sur le rein, les différentes causes déterminantes.

Ce que nous avons établi, à ce sujet, c'est que certaines causes déterminent infailliblement, chez tous les sujets, des lésions rénales; dans d'autres cas, au contraire, il s'agit de causes qui provoquent des néphrites chez certains sujets et non chez d'autres, sans qu'on puisse invoquer une gravité particulière de la toxi-infection, et tout comme s'il y avait un coefficient personnel qui rende le rein plus susceptible.

Les causes qui déterminent, chez tous les sujets, des lésions rénales, ne se comportent pas toutes de la même façon et on peut en établir plusieurs catégories.

Ce sont, tout d'abord, des intoxications agissant d'une façon aiguë et massive et qui déterminent, chez tous les individus qui y sont soumis, des lésions massives et profondes : c'est le cas de l'intoxication aiguë par le sublimé et par les autres poisons ayant une action spécifique sur le rein; la néphrite aiguë et même l'anurie par dislocation complète des reins en sont la conséquence, dans tous les cas.

Il existe encore une série de toxi-infections qui, agissant d'une façon aiguë, produisent à coup sûr des lésions rénales, mais ces altérations sont, en général, superficielles et facilement curables; c'est le cas, par exemple, de la fièvre typhoïde qui détermine l'albuminurie dans tous les cas, mais une albuminurie passagère qui disparaît habituellement lors de la convalescence.

Dans d'autres cas, ce sont des substances toxiques qui agissent lentement, à bas bruit, sur les reins, mais qui parviennent toujours à les altérer, pourvu que le malade reste longtemps exposé à leur action; c'est le cas, par exemple, de l'intoxication saturnine et de l'auto-intoxication goutteuse.

Mais les causes qui déterminent, dans tous les cas, des lésions rénales sont de beaucoup les plus rares, et il arrive fréquemment d'observer que telle infection ou telle intoxication, agissant avec une

intensité sensiblement égale, déterminera chez les uns des lésions rénales, alors qu'elle n'en provoquera pas chez d'autres.

C'est dans de tels cas qu'il faut, de toute nécessité, faire intervenir un facteur surajouté; nous allons le chercher dans les causes prédisposantes que l'on peut, en réalité, réduire à deux : l'âge et surtout l'hérédité.

Influence de l'âge sur le développement des néphrites. (N° 95.)

L'influence de l'âge peut, à notre avis, être interprétée d'une façon différente, selon que l'on cherche à quelle période de la vie les néphrites sont plus fréquentes, ou selon que l'on se demande à quel âge les reins sont plus facilement altérables.

En ce qui concerne la première question, la réponse n'est pas douteuse et les statistiques sont toutes d'accord à ce sujet : les néphrites sont constatées beaucoup plus souvent après quarante ans. Si l'on s'en rapporte au consciencieux travail de Lécorché et Talamon, par exemple, on voit que, chez les enfants, 11 pour 100 seulement sont albuminuriques; chez l'adulte jusqu'à quarante ans 25 pour 100; à partir de quarante ans la proportion s'élève à 50, 60 et même 70 pour 100, à mesure qu'il s'agit de sujets plus âgés.

Faut-il en conclure, pour cela, que les reins sont plus facilement altérables chez les sujets âgés? Nous ne le croyons pas, pour notre part, en raison de ce que nous avons pu observer.

Si l'on constate plus fréquemment des néphrites chez les vieillards, cela tient à ce qu'ils ont été, pendant toute leur vie, soumis à des intoxications et à des infections; la néphrite que l'on diagnostique, en les examinant, est souvent en évolution depuis de très longues années.

Pour apprécier exactement l'influence plus ou moins grande que peuvent avoir les infections ou les intoxications sur les reins, aux différentes périodes de la vie, il faut donc, non pas s'en rapporter à ces statistiques si intéressantes à d'autres titres, mais étudier les réactions rénales que présentent, en face de la même infection, des sujets d'un âge différent, qui n'avaient pas de symptômes de néphrite avant le début de leur maladie infectieuse.

Nous avons étudié, dans ce sens, toute une série de cas de toxi-infections qui portaient sur des enfants, des adolescents, des adultes et des vieillards : il nous semble que les adolescents en voie de développement, présentent des reins beaucoup plus facilement altérables. Cette notion — que nous croyons très exacte, car elle est basée sur

de nombreuses observations recueillies en dehors de toute idée théorique — ne vient contredire, en aucune façon, les idées émises antérieurement par Lécorché et Talamon. Il s'agit, en somme, de deux ordres de faits différents et qui se complètent; nous pouvons les schématiser ainsi : c'est à l'âge de la puberté que les reins paraissent être le plus facilement altérables et subissent le plus souvent leur première atteinte, qui pourra déterminer un lieu de moindre résistance et être la cause première d'une néphrite chronique (Castaigne); c'est en examinant les vieillards que l'on constatera le plus grand nombre de néphrites chroniques, c'est-à-dire des néphrites qui nécessitent, pour leur production, une action toxique peu intense et trés longtemps prolongée (Lécorché et Talamon).

Rôle de l'hérédité en pathologie rénale.
(N° 95 et thèse de Perrigault.)

Je signalerai d'abord les lésions rénales constatées chez certains nouveau-nés, car c'est leur connaissance qui m'a amené à concevoir le rôle important que joue l'hérédité en pathologie rénale.

Les **examens histologiques** que j'ai pratiqués avec Rathery ont été faits avec tout le soin que comporte une pareille étude, et en suivant la technique précise que nous avons décrite précédemment.

Nous avons été conduits ainsi à faire toute une série fort longue d'examens anatomo-pathologiques, dont nous ne signalerons ici que les faits les plus probants, à savoir ceux qui concernent des mères atteintes de néphrite chronique et ayant donné naissance à des enfants qui moururent très rapidement et dont l'autopsie montra l'existence d'une néphrite diffuse évidemment d'origine héréditaire.

Ma première observation fut recueillie en 1897, dans le service de M. Talamon, dont j'étais alors l'interne. Nous avions eu l'occasion de soigner, à plusieurs reprises, une jeune femme de vingt-huit ans qui présentait fréquemment des accidents de petite urémie. Elle avait subi une néphrectomie droite dans son enfance et lorsque nous la vîmes pour la première fois, elle offrait, au grand complet, les signes de la néphrite atrophique lente. Sur ces entrefaites, elle devint enceinte et resta dans nos salles, pendant presque toute la durée de sa grossesse. Elle accoucha à la maternité de Tenon, et son enfant, qui ne pesait que 2kg,200 — quoiqu'il fût à terme — mourut au bout de quelques heures.

Il nous fut possible de pratiquer l'autopsie des reins, dans de très bonnes conditions, si bien que les lésions que nous constatâmes

n'étaient certainement pas des altérations cadavériques; d'ailleurs elles pourraient difficilement être interprétées ainsi. On trouve, en effet, sur les coupes de ce rein d'enfant. toutes les lésions classiques de la néphrite interstitielle, à tel point qu'il nous est arrivé, dans des conférences de démonstration pour les élèves, de présenter ces coupes comme tout à fait caractéristiques du petit rein rouge contracté.

Jusqu'en ces dernières années, cette observation — que nous avions cependant recueillie avec grand soin et pour laquelle nous nous étions entouré de toutes les garanties possibles d'exactitude — nous était apparue comme une exception, comme une sorte de monstruosité, et nous n'avions pas voulu en faire état dans nos différentes études anatomiques et cliniques concernant la pathologie du rein.

Or, depuis deux ans, nous avons eu l'occasion d'observer, avec Rathery, trois autres cas analogues, et, en rapprochant maintenant ces faits de nos résultats expérimentaux, nous avons acquis la conviction que, si l'on veut se donner la peine d'observer, on recueillera facilement des cas semblables.

Ces trois faits concernent aussi des mères atteintes de néphrite à évolution lente, qui donnèrent naissance à des enfants, dont l'existence extra-utérine dura de quelques heures à peu de jours.

Les reins de ces enfants ont été examinés en prenant toutes les précautions possibles pour étudier l'histologie fine, et nous avons pu ainsi déceler deux ordres de lésions : les unes parenchymateuses, les autres interstitielles. Ce qui attire l'attention au premier abord, c'est l'existence des zones plus vivement teintées par le picro-carmin et qui, regardées à un plus fort grossissement, sont constituées par des îlots de tissu conjonctif jeune enserrant dans ses mailles des glomérules et des vaisseaux notablement épaissis, ainsi que des tubes contournés fortement plissés. En dehors de ces zones rappelant l'aspect des néphrites atrophiques, on peut constater que certains groupes de tubes contournés — même en dehors des îlots de sclérose — présentent un épithélium très altéré, et il est évident que la cause qui a produit ces altérations a porté, comme c'est la règle, sur les deux éléments du rein (tissu épithélial et tissu interstitiel).

On peut se demander ce que seraient devenus de tels reins si les sujets avaient vécu : peut-être est-il logique d'admettre que les lésions étaient trop diffuses pour permettre des fonctions rénales suffisantes, de sorte que la mort de ces enfants a sans doute reconnu, comme cause importante, ces altérations rénales.

D'ailleurs, il est de toute évidence que les autopsies — quand elles peuvent être faites — ne nous montrent que les lésions extrêmes et

l'on peut présumer que certains enfants naissent avec des lésions rénales moins accentuées, compatibles avec l'existence, mais laissant des cicatrices lésionnelles qui font des reins un point faible dans l'organisme. C'est ainsi que nous sommes arrivé à nous faire une conception anatomique de la débilité rénale, mais pour cela il nous a fallu nous appuyer aussi sur des données expérimentales qui confirment pleinement et expliquent les résultats obtenus par la méthode anatomo-clinique.

Mais la clinique jointe à l'anatomie pathologique permet, à elle seule, d'affirmer l'existence de l'hérédité rénale.

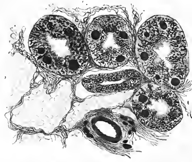


Fig. 14. — Coupe d'un rein de nouveau-né humain ; lésions très nettes de sclérose (Castaigne et Rathery).

Nous avons constaté en effet que les enfants issus de mères atteintes de néphrite au moment de leur grossesse, présentaient une tendance plus marquée à être atteints d'albuminurie et de néphrite ; nous avons vu quelques-uns de ces enfants mourir aussitôt après leur naissance et l'examen histologique des reins a montré qu'ils étaient atteints de néphrite diffuse. Comme, d'autre part, l'examen de toute une série de reins d'enfants, morts dans les premiers jours de leur existence ne nous a pas permis de constater de lésions rénales, si les mères n'étaient pas atteintes de néphrite grave, nous pensons que toutes ces raisons d'ordre anatomo-clinique sont suffisantes pour faire admettre l'influence de l'hérédité sur le développement des lésions rénales et pour en faire soupçonner la pathogénie. Il nous a semblé, toutefois, que les notions que nous a fournies l'expé-

rimentation rendent la preuve de la nature héréditaire des altérations, encore plus éclatante.

De l'ensemble de ces faits, il résulte que la notion du rôle de l'hérédité en pathologie rénale repose sur une triple base : clinique, anatomo-pathologique, expérimentale.

La **clinique** nous apprend que des mères atteintes de néphrites donnent naissance à des enfants dont les reins sont moins résistants aux infections et aux intoxications (débilité rénale, albuminurie héréditaire et familiale). Dans certains cas même, les altérations rénales sont tellement prononcées qu'elles ne sont pas compatibles avec l'existence, et les enfants succombent dès les premières heures ou les premiers jours de leur vie.

C'est dans ces derniers cas qu'il nous a été possible de faire des **examens histologiques**, qui nous ont montré que les reins des enfants nouveau-nés pouvaient être atteints de néphrite diffuse très profonde.

Mais nous n'arrivions ainsi qu'à la connaissance des cas extrêmes, non compatibles avec l'existence, et nous n'étions pas fixé sur le substratum de ces faits cliniques, beaucoup plus fréquents, que nous avons décrits sous le nom de *débilité rénale*.

L'**expérimentation** nous permet de combler cette lacune, tout en confirmant les résultats d'histologie humaine. Nous avons pu, en effet, produire des néphrites chroniques chez des femelles, que nous avons fait couvrir par la suite : les produits de ces femelles présentaient des altérations rénales que nous avons pu classer en deux groupes, selon les différentes observations. Dans certains cas, il s'agissait de néphrites diffuses, tout à fait comparables à celles que nous venons de signaler chez les fœtus humains. Dans d'autres cas, les lésions étaient beaucoup plus superficielles, exclusivement épithéliales, compatibles avec la vie, mais déterminant cependant de l'albuminurie. Il y a tout lieu de supposer qu'il existe des altérations semblables chez les enfants atteints de débilité rénale ou d'albuminurie héréditaire.

Types cliniques des néphrites héréditaires.

(Nos 84, 88, 95 et thèse de Perrigault.)

Les **observations cliniques** que nous avons pu recueillir sont, à l'heure actuelle, très nombreuses et se rapportent à l'un des trois groupes suivants :

On observe, dans un *certain nombre de faits*, que les enfants nés de parents atteints de néphrite sont chétifs, se développent mal et meu-

rent dans les premières semaines qui suivent leur naissance. Ce sont les cas de ce genre qui nous ont servi pour l'étude anatomo-pathologique que nous avons faite plus haut.

La deuxième série de faits est représentée par les cas cliniques qui ont été décrits sous le nom d'*albuminurie familiale* par Talamon, Dickinson, Arnozan, Paul Londe, etc. Il s'agit, dans tous ces cas, d'enfants nés de la même mère et qui présentent tous une albuminurie persistante.

Le troisième groupe comprend les faits que nous avons décrits sous le nom de *débilité rénale*.

On emploie le terme de « débilité » en parlant d'un organisme pour exprimer le faible degré de son énergie vitale; on dit de même, selon la définition de Dechambre, qu'une constitution est débile « quand l'ensemble des conditions organiques dont dépend la santé ne paraît pas offrir une résistance suffisante aux maladies ».

Nous avons cru pouvoir, par analogie, employer l'expression inusitée de « débilité rénale » pour qualifier un état morbide particulier des reins qui est essentiellement caractérisé par ce fait, que ces organes n'offrent plus une résistance suffisante aux infections et aux intoxications, et laissent filtrer de l'albumine dans les urines, sous l'influence de la cause la plus légère.

Constatations cliniques qui nous ont amené à décrire la débilité rénale. (Nos 84, 88 et thèse de Dalimier.)

Nous sommes arrivé à cette conception de la débilité rénale, par l'étude attentive des conditions dans lesquelles survient l'albuminurie chez les sujets qui sont soumis à une infection ou à une intoxication légère.

C'est l'albuminurie post-chloroformique qui nous a fourni le champ d'étude le plus vaste, le plus intéressant et aussi le plus scientifique; car cette intoxication chloroformique que l'on produit chez un sujet dont on a pu étudier les fonctions vitales, a la valeur d'une expérience très précise.

Dans notre statistique, qui porte sur plus de 400 cas, 15 pour 100 des sujets chloroformés présentèrent de l'albuminurie passagère, à la suite de leur inhalation toxique ; et l'observation complète des malades, les détails de leur chloroformisation, montrent qu'on ne peut pas incriminer la quantité de chloroforme inhalé, pas plus que la région sur laquelle a porté l'opération. Nous avons éliminé, de même, les cas

dans lesquels l'albuminurie pouvait être attribuée à une maladie bien classée des reins, à une insuffisance cardiaque ancienne ou passagère. De telle sorte que pour rendre compte de ce fait, que 13 malades sur 100 présentent de l'albumine alors que les 87 autres n'en ont pas, nous ne voyons qu'une seule explication plausible : la prédisposition morbide des reins.

Ajoutons, d'ailleurs, que nous avons pu donner une démonstration de ce qui n'était jusqu'alors qu'une hypothèse admise par exclusion des autres causes : sur 50 malades devant être chloroformés, il nous fut possible — par la recherche des signes que nous décrirons comme révélateurs de la débilité rénale — d'annoncer à l'avance quels étaient ceux qui présenteraient de l'albuminurie post-chloroformique.

Une fois en possession de notions aussi précises fournies par la chloroformisation, nous avons pu comprendre et expliquer une série de fait cliniques dont la constatation nous avait toujours surpris, à savoir pourquoi certains sujets ont de l'abuminurie au cours d'infections légères : c'est ainsi, par exemple, que si nous nous en rapportons aux statistiques si parfaites de M. Roger, 11,7 pour 100 des rougeoleux, 12,7 pour 100 des sujets atteints d'amygdalites cryptiques, 10,1 pour 100 de malades présentant une angine érythémateuse, eurent de l'albumine.

Nous avons nous-même observé une série de faits, qui permettent d'éliminer deux hypothèses pathogéniques qui se présentent immédiatement à l'esprit (à savoir que l'albuminurie de ces sujets peut être due à une forme un peu plus grave de la maladie, ou à ce que les anciens auteurs appelaient le génie épidémique); dans le service de la crèche de l'hôpital Tenon, nous avons pu étudier deux petites épidémies nosocomiales de rougeole et de varicelle : dans la première série de faits, 3 enfants sur 15, dans la seconde 2 sur 12, eurent de l'albumine, sans qu'il fût possible d'invoquer d'autres causes que la prédisposition morbide.

De même, nous avons pu étudier à l'infirmerie régimentaire une épidémie d'oreillons survenue dans le même casernement : successivement 120 hommes furent atteints, dont 8 seulement eurent de l'albuminurie, sans qu'on puisse incriminer une infection plus intense; ajoutons que d'ailleurs nous avons pu examiner ultérieurement 4 d'entre eux, et nous avons constaté chez eux tous les symptômes révélateurs de la débilité rénale.

Ainsi, l'étude complète des conditions dans lesquelles se produit l'albuminurie, amène forcément à admettre une « prédisposition

rénale ». Il nous faut maintenant chercher à préciser ce qu'est cette prédisposition.

Étude clinique de la débilité rénale. (Nos 84, 88.)

Selon nous, la débilité rénale est un état morbide bien caractérisé, ayant une étiologie, une anatomie pathologique, des symptômes et une évolution qui lui appartiennent en propre.

Au point de vue étiologique, elle est surtout héréditaire, mais peut — dans certaines conditions — être acquise. Quand elle est héréditaire elle peut être la seule tare morbide, ou être associée à la goutte, la tuberculose, le nervosisme, la cholémie, etc.; et ces associations font varier, comme nous le verrons, le tableau clinique.

L'anatomie pathologique peut être comprise en nous reportant aux examens histologiques du rein congénitalement lésé dont nous avons parlé plus haut. Il est évident que l'imprégnation « in utero » des reins par les poisons néphro-toxiques d'origine maternelle, et surtout les lésions indélébiles du tissu interstitiel — quelque peu étendues qu'elles puissent être — sont une cause d'infériorité physiologique pour les reins qui en sont atteints et constituent le substratum anatomique de la débilité rénale.

Au point de vue clinique, il s'agit ordinairement de sujets malingres, mal développés, et l'on apprend par un interrogatoire sommaire qu'ils ont présenté de l'albuminurie à plusieurs reprises, à l'occasion d'un écart de régime, d'une infection ou d'une intoxication légère : on doit toujours penser alors à la débilité rénale. Mais on pourra se trouver en présence d'un sujet, chez lequel on n'aura jamais recherché l'albuminurie au cours des différentes circonstances pathologiques que nous venons d'énumérer; aussi avons-nous cherché à établir une série de *symptômes révélateurs de la débilité rénale*; nous avons étudié, à ce point de vue, les injections sous-cutanées d'ovo-albumine, l'absorption à jeun de blancs d'œufs et l'épreuve de la chlorurie alimentaire : nous sommes arrivé à cette conclusion que les sujets chez lesquels on constate de l'albuminurie à la suite de ces différentes épreuves, doivent être considérés comme ayant les reins débiles.

L'évolution constitue un des chapitres les plus intéressants, et, quoique nous n'observions guère que depuis cinq ou six ans les cas les plus anciens, nous pouvons déjà préciser des modes évolutifs différents.

Tout d'abord, il nous faut dire que nous n'avons jamais vu un

sujet qui, après avoir été reconnu par nous comme atteint de débilité rénale, soit revenu à un état physiologique normal ; ils continuent tous à présenter, à l'heure actuelle, de l'albuminurie provoquée sous l'influence de la moindre cause, et notamment à la suite des épreuves révélatrices.

Parmi ces sujets, le plus grand nombre sont restés au stade de débilité rénale pure et simple ; — quelques-uns sont devenus des albuminuriques permanents, sans qu'on puisse déceler chez eux le moindre trouble de la perméabilité rénale ou le moindre signe de néphrite ; — certains de ceux qui étaient devenus ainsi des albuminuriques permanents, pendant des semaines et des mois, ont retrogradé sous l'influence des causes les plus variables et sont revenus au stade primitif ; enfin, trois des malades que nous avons en observation présentent à l'heure actuelle le tableau clinique complet de la néphrite interstitielle : nos constatations ultérieures pourront seules nous apprendre dans quelles proportions les néphrites sont l'aboutissant de la débilité rénale. Pour l'instant, nous avons tendance à croire que beaucoup des sujets qui en sont atteints éviteront les néphrites, s'ils ne sont pas soumis à trop d'intoxications ou d'infections et s'ils ont une bonne hygiène ; ce dont nous sommes sûr, en revanche, pour l'avoir observé, c'est que si les malades sont soumis à une intoxication nocive (s'ils deviennent peintres en bâtiments comme dans deux de nos cas), très rapidement ils présenteront tout le syndrome de la néphrite atrophique. Ce dont nous sommes persuadé aussi, c'est que les nombreux malades qui sont atteints de néphrite interstitielle sans qu'on puisse en préciser la cause, présentaient tous les attributs de la débilité rénale ; et c'est pour cette raison que leurs lésions des reins se sont développées à bas bruit, sous l'influence d'infections insignifiantes ou de très légères intoxications.

La notion de débilité rénale permet de classer toutes les albuminuries qui, pour les auteurs classiques, ne sont pas d'origine rénale. (Nos 84 et 95.)

Nous avons cherché à montrer que toute une série de formes d'albuminurie, encore discutées au point de vue pathogénique, sont très faciles à expliquer et à grouper, si l'on veut bien admettre que ce sont des formes cliniques de la débilité rénale.

L'albuminurie dite *physiologique* de Gigon, Leube, Senator, etc., ne prête plus à discussion, si l'on admet l'état morbide que nous venons

de décrire. Il s'agit, dans ces cas, de sujets atteints de débilité rénale qui, à l'occasion d'une fatigue, ont de l'albuminurie passagère.

Dans les albuminuries cycliques, l'albumine apparaît dans les urines au moment de la digestion du repas de midi, et quelquefois aussi de celle du soir. Nous admettons la théorie de Tessier qui incrimine un fonctionnement exagéré du foie; mais nous croyons que si les produits d'origine hépatique déterminent de l'albuminurie, c'est que le rein est débile; et quant au moment de l'apparition de l'albumine dans les urines, il s'explique par ce fait que c'est pendant la période digestive que les substances d'origine hépatique passent avec le plus d'intensité dans la circulation (Gilbert et Lereboullet). C'est, le plus souvent, l'adjonction de l'hérédité goutteuse à la débilité rénale qui causera ce type clinique.

La forme rénale de l'ictère acholurique décrite par Gilbert et Lereboullet trouvera de même son explication dans l'association avec la cholémie, de l'état morbide que nous avons décrit; c'est d'ailleurs l'opinion qu'ont exprimée eux-mêmes ces auteurs en disant que « les malades atteints sont héréditairement prédisposés au trouble rénal ».

Toutes les albuminuries intermittentes et minima des jeunes gens, les albuminuries de croissance, les albuminuries héréditaires et familiales, dans leur forme bénigne ou grave, ne sont pour nous que des cas de débilité rénale pure ou associée à l'arthritisme ou à la cholémie.

L'albuminurie pré-tuberbuleuse de Teissier mérite d'être décrite à part en raison de la gravité de son pronostic, mais en réalité elle trouve son explication dans l'action qu'a la tuberculine sur le rein débile; et cette altération antérieure du rein n'est pas — selon nous — étrangère au pronostic grave de la tuberculose qui a un semblable début.

L'albuminurie ortho-statique enfin, dont la nature a été si discutée dans ces dernières années, est expliquée par l'association de l'hérédité névropathique et rénale. Chez ces sujets, en raison de leurs prédispositions nerveuses, il se produit des troubles vaso-moteurs par suite de la station debout, et les troubles circulatoires produisent de l'albuminurie parce que les reins sont débiles.

De cette façon, la notion de débilité rénale permet de classer des variétés d'albuminurie dont, selon l'expression de Brault, « le mécanisme était indéterminé et dont la pathogénie apparaissait des plus complexes parce qu'on les rencontrait tantôt indépendantes de toute lésion rénale appréciable en clinique (Morklen, Claude), tantôt au

contraire comme reliquat ou avant-coureur d'une néphrite (Achard et Lœper, Méry, Rendu, etc.).

Ces contradictions apparentes s'expliquent, si l'on veut bien admettre avec nous que ces variétés d'albuminurie ne sont que des formes cliniques de la débilité rénale, dont elles ne diffèrent que par des modes particuliers dans l'élimination de l'albumine, qui trouvent leur explication dans des associations morbides héréditaires. Rien donc d'étonnant, dans ces conditions, à ce que ces albuminuries puissent ne s'accompagner d'aucun trouble de la perméabilité, ou bien au contraire exister en même temps que d'autres signes de néphrite ; en cela, elles affectent absolument l'évolution de la débilité rénale, à laquelle on doit les rattacher.

Conclusions pratiques tirées de l'étude de la débilité rénale.
(Nos 84 et 95.)

Nous avons vu que la notion de débilité rénale permet de classer des variétés d'albuminurie qui paraissaient jusqu'alors bien peu se relier entre elles, et de ce fait seul elle aurait le droit de prendre un rang important en pathologie rénale.

Mais ce serait une erreur de ne voir là qu'un moyen commode de classer les formes diverses de l'albuminurie, il faut considérer la débilité rénale comme un type morbide bien spécial, puisqu'il a son anatomie pathologique, son étiologie, ses symptômes et son évolution qui lui appartiennent en propre.

La possibilité de reconnaître cet état morbide grâce à ses symptômes, et surtout grâce à ses signes révélateurs, rapprochée de cet autre fait que les sujets qui en sont atteints sont menacés, plus que tous les autres, de néphrite interstitielle, pourra donner lieu à des mesures prophylactiques basées sur des données précises, et nous n'hésiterons pas, pour notre part, à déconseiller le métier de peintre en bâtiments, ou tout autre exposant au saturnisme, même peu accentué, à des sujets que nous saurions atteints de cette tare.

L'état pathologique que nous avons essayé de spécifier nous apparaît en quelque sorte, par rapport aux néphrites, de la même façon que les néphrites elles-mêmes, par rapport à l'urémie ; toute néphrite prédispose à l'urémie, mais n'y aboutit pas forcément ; de même, la débilité rénale prédispose à la néphrite confirmée, mais ne la commande pas forcément, si bien que pour exprimer notre pensée d'une façon encore plus concise, nous dirons que la débilité rénale est en

quelque sorte la phase préparatoire des néphrites, de même qu'à leur tour ces dernières constituent la phase préparatoire de l'urémie.

SÉMÉIOLOGIE

Épreuve du bleu de méthylène et perméabilité rénale.

(Nos 5, 10, 12, 17, 19, 21, 22, 24, 60, 62, 68, 95.)

Nous n'insisterons pas très longuement sur l'ensemble des travaux que nous avons publiés sur l'épreuve du bleu de méthylène, car cette épreuve est devenue classique à l'heure actuelle et se trouve décrite avec détails dans tous les traités classiques au point de vue de sa technique et de ses applications.

Rappelons cependant qu'en 1897, lorsque avec M. Achard nous avons publié nos premiers travaux sur la question, les moyens d'apprécier les fonctions rénales se bornaient à l'examen chimique et physique des urines et à l'étude de leur toxicité. Notre méthode eut le mérite de constituer la première tentative pratique pour apprécier plus directement les fonctions rénales: elle devait être complétée ultérieurement par d'autres procédés et en particulier par l'étude cryoscopique des urines, qui sont venus confirmer, dans leurs grandes lignes, les résultats que nous avions signalés.

Nous rappellerons brièvement en quoi consiste l'épreuve du bleu de méthylène, d'ailleurs des plus simples; il suffit, en effet, d'injecter au malade 1 centimètre cube d'une solution de bleu de méthylène à 1/20, et de surveiller la durée, le rythme et la quantité de l'élimination.

Quant aux renseignements que l'on doit demander à cette épreuve, ils sont basés sur les constatations cliniques, anatomo-pathologiques et expérimentales que nous avons faites; nous résumions de la façon suivante ces notions, dans notre propre thèse :

Le bleu de méthylène injecté sous la peau d'un sujet même normal, est toujours — du moins pour les doses habituelles — réduit par le sang et transformé en un leucodérivé. C'est le rein qui se charge ensuite de transformer en substance colorante ce dérivé incolore du bleu. L'élimination de la matière colorante par l'urine est uniquement facteur de l'état anatomique ou fonctionnel du rein, et jamais de l'activité réductrice des humeurs. Si la substance colorante n'est pas éliminée en nature, mais sous forme de chromogène; si elle ne

colore pas l'urine dans les délais normaux, ou avec son rythme habituel, c'est le rein seul qu'il faut incriminer.

L'expérimentation, la clinique et l'anatomie pathologique nous ont appris que l'élimination retardée, lente et prolongée, indique un trouble fonctionnel ou une altération des glomérules et des vaisseaux. Le passage rapide et massif du bleu dans les urines, quand il existe en même temps des symptômes de néphrite, coïncide le plus souvent avec des altérations profondes des épithéliums nobles du rein. L'élimination du bleu sous forme presque exclusive de chromogène, mais dans les délais normaux, se rencontre en général dans les troubles fonctionnels passagers du rein ; l'épreuve du bleu peut donc, si elle est bien interprétée, renseigner non seulement sur la perméabilité rénale proprement dite, mais encore sur la fonctiou des épithéliums rénaux et le pouvoir oxydant du rein.

L'étude de la perméabilité rénale dans les diverses maladies a donné des résultats dont les *accoucheurs* ont déjà profité pour interpréter le degré de gravité de l'albuminurie pendant la grossesse et pour rectifier la pathogénie de l'éclampsie, qui semble ne pas devoir être attribuée à une lésion primitivement rénale.

Les *chirurgiens* ont demandé à l'épreuve du bleu, associée ou non au cathétérisme de l'uretère ou aux autres procédés de séparation des urines, de leur indiquer comment fonctionne un des reins, quand l'autre est atteint de tuberculose, de pyo-néphrose, de cancer, etc.; ils arrivent ainsi à poser des indications opératoires beaucoup plus précises.

Dans les maladies médicales, l'étude systématique de la perméabilité rénale nous a permis de montrer que :

a) Dans les néphrites interstitielles, l'élimination du bleu de méthylène est en général retardée et prolongée, notion qui a été confirmée, à l'heure actuelle, dans des milliers d'observations venant de tous les points du monde médical.

b) Dans les néphrites parenchymateuses, l'état de la perméabilité du rein a donné lieu à de nombreuses discussions ; pour nous, d'après nos observations, il ne nous semble pas douteux que certaines néphrites, cliniquement parenchymateuses, présentent une élimination rapide et massive du bleu.

Mais, dans d'autres cas, où le diagnostic clinique est le même, l'élimination est cependant tardive et longtemps prolongée, avec passage de la matière colorante presque exclusivement sous forme de bleu. On ne peut pas dire, cependant, dans ces cas, qu'il s'agisse de néphrites parenchymateuses, devenues secondairement interstitielles; car nous

avons vu des néphrites parenchymateuses éliminer le bleu de cette façon, dès le début de leur évolution. Nous croyons donc que, jusqu'à présent tout au moins, la division des néphrites chroniques doit être basée exclusivement sur la clinique, et qu'il n'est pas plus juste de l'étayer sur la physiologie pathologique que sur l'aspect des lésions.

c) Les néphrites aiguës s'accompagnent presque toujours de troubles de la perméabilité rénale variant, sans doute, selon que les lésions portent principalement sur les glomérules ou sur les épithéliums. L'épreuve du bleu de méthylène, pratiquée systématiquement pendant la convalescence, permet de savoir comment évoluent les lésions rénales et quel régime on peut permettre au malade.

d) L'étude de la perméabilité rénale dans les infections, les intoxications et les maladies les plus diverses, nous a permis de montrer que la perméabilité rénale décelée par l'épreuve du bleu, met en relief un élément de pronostic indépendant des autres facteurs de gravité étudiés habituellement dans les toxi-infections, et que les troubles de la perméabilité rénale ne varient nullement d'une façon parallèle à la fièvre, à la dyspnée, à l'insuffisance cardiaque, à l'albuminurie, etc.

Si maintenant nous cherchons à résumer à grands traits les services qu'a déjà rendus et que peut rendre l'épreuve du bleu, nous voyons que:

Au point de vue pathogénique, elle a mis en relief deux constatations bien inattendues : à savoir que toutes les lésions du rein ne s'accompagnent pas de troubles de la perméabilité rénale, et qu'en revanche les fonctions d'excrétion du rein peuvent être entravées en dehors de toute lésion rénale; il s'agit là de troubles fonctionnels et passagers dont nous croyons avoir bien démontré l'existence. C'est encore l'épreuve du bleu de méthylène qui a contribué à mettre en relief ce point essentiel de la pathogénie des urémies, tant aiguës que chroniques, à savoir que l'imperméabilité rénale n'est qu'un des nombreux facteurs qui concourent à la production de l'urémie. C'est lui qui donne au syndrome sa signature pathogénique, mais quelquefois il peut cliniquement passer au second plan.

Au point de vue clinique, l'épreuve est un excellent moyen de diagnostic des néphrites interstitielles latentes ou masquées par une cardiopathie. Elle permet aussi d'interpréter la valeur pronostique des différents types d'albuminurie, de surveiller l'évolution des lésions de la néphrite aiguë et des congestions rénales survenues au cours des maladies infectieuses. Si les troubles de la perméabilité rénale persistent longtemps après le début de la convalescence, on doit même, en l'absence d'albuminurie, redouter le passage des lésions à l'état chronique.

Le régime alimentaire doit, de même, être modifié d'après l'état de la perméabilité du rein: si elle est normale ou exagérée, il est inutile, malgré une albuminurie abondante, de maintenir les malades au régime lacté exclusif. Si l'élimination du bleu est prolongée sans qu'il y ait de retard dans l'apparition du bleu, on pourra encore permettre un régime lacté mitigé; que si, au contraire, le retard et la prolongation sont associés, on doit redouter l'apparition de l'urémie pour la moindre cause d'intoxication surajoutée et surveiller par conséquent de très près le régime.

Ces conclusions que nous tirions, dans notre thèse, de toute une série de constatations anatomiques, cliniques et expérimentales, ont été confirmées par un très grand nombre de médecins français et étrangers, qu'il nous est impossible de citer ici. Rappelons cependant que nous avons publié avec X. Bender une revue générale sur « l'épreuve du bleu de méthylène d'après les travaux étrangers »; nous avons montré combien la méthode avait été étudiée et appréciée par les médecins de tous les pays, et nous terminions en résumant un article d'un savant russe, Pedenko, qui, après une longue et consciencieuse étude basée sur de très nombreux faits anatomiques et cliniques arrive à ces conclusions, qui se rapprochent beaucoup des nôtres : « L'élimination du bleu, dit-il, dépend de l'état anatomique du rein et, dans les différentes formes de néphrite, se manifeste le plus souvent d'après la règle suivante : plus les lésions de l'appareil rénal sécréteur sont profondes et étendues, plus marqués sont les troubles de l'élimination du bleu (début, maximum et durée). En somme, l'épreuve du bleu peut rendre de grands services à la clinique; son importance diagnostique principale consiste dans la possibilité de reconnaître, dans tous les cas, la néphrite interstitielle qui, fréquemment, dans sa forme latente, peut passer inaperçue. Quant à sa valeur pronostique, elle se tire de la possibilité que l'on a, par cette méthode, de se faire une idée de la profondeur et de l'élection du processus pathologique rénal. »

Les albuminuries provoquées. (N°s 95, 97 et thèse de Chiray.)

L'épreuve de l'albuminurie provoquée est la dernière en date parmi les méthodes d'étude des fonctions rénales; aussi n'a-t-elle pas encore subi le contrôle nécessaire de la critique, et nous ne ferons que l'indiquer dans ses grandes lignes.

On savait, depuis longtemps, que l'ingestion ou l'injection de sub-

stances albuminoïdes étrangères à l'organisme pouvait faire apparaître de l'albumine dans les urines. On a discuté pour savoir si cette albuminurie était constituée par l'albumine hétérogène ou par les albumines du sang; à l'heure actuelle, il nous semble absolument prouvé que ces deux sortes d'albumines interviennent. D'une part, les expérimentations de MM. Achard et Gaillard avaient montré que dans le cas de néphrite unilatérale la caséine est éliminée plus facilement par le rein malade que par le rein sain. D'autre part, les constatations que nous avons faites avec Rathery et Chiray prouvent que l'introduction dans l'organisme d'une albumine étrangère produit l'albuminurie, par l'intermédiaire des lésions des tubes contournés du rein; si, en effet, on n'injecte à un animal dont les reins sont sains que peu d'albumine hétérogène, cette substance ne passe pas dans l'urine, tandis que la constatation inverse est faite dans les cas où l'on injecte la même faible dose à des animaux dont les épithéliums rénaux sont altérés. Pour ne citer qu'un exemple, l'injection de 2 centimètres cubes de blanc d'œuf à un chien dont les reins sont normaux, ne produit pas d'albuminurie; en revanche, l'élimination de l'albumine se produit, si l'on opère chez un chien auquel on a provoqué naguère des lésions rénales à l'aide de l'acide chromique, mais qui ne présentait plus d'albuminurie au moment où l'injection a été faite.

C'est en nous basant sur ces données expérimentales que nous avons proposé l'épreuve de « l'albuminurie provoquée ».

Nous avons obtenu toute une série de *résultats positifs* chez des malades qui venaient de présenter de l'albuminurie passagère et dont les épithéliums étaient évidemment encore lésés. Nous avons essayé cette même épreuve sur des malades atteints de débilité, rénale et qui pour cette raison présentent de l'albuminurie sous l'influence de la moindre intoxication ou infection. Ces sujets ont une réaction positive par l'épreuve de l'albuminurie provoquée qui devient ainsi un signe révélateur.

Aussi sommes-nous arrivé à cette *conclusion* que l'épreuve de l'ovo-albumine mettait en relief les lésions épithéliales latentes et permettait de dépister ainsi cet état morbide, que nous avons désigné sous le nom de débilité rénale.

L'*inhalation de quelques gouttes de nitrite d'amyle* fait apparaître l'albuminurie chez certains sujets et nous avons pu constater ce fait chez deux cardiaques non albuminuriques, qui présentaient des crises d'angine de poitrine : le nitrite d'amyle les calmait mais provoquait en même temps de l'albuminurie.

Chez d'autres malades ayant de l'hypotension artérielle, nous avons

vu que le nitrite d'amyle provoquait de l'albuminurie et nous avons pu noter aussi le fait chez des jeunes gens atteints d'albuminurie orthostatique : l'inhalation de deux gouttes de nitrite d'amyle faisait apparaître l'albumine dans leurs urines, alors qu'ils étaient au repos complet.

Nous avons tendance à croire que cette épreuve a une valeur différente des précédentes; elle renseigne, selon nous, sur l'insuffisance de la circulation rénale, tandis que les autres révèlent l'état des épithéliums rénaux.

Il s'agit là, nous le répétons, de conclusions toutes récentes, c'est pour cela que nous n'y insistons pas, quoique nous soyons persuadé que ces méthodes sont appelées à fournir des résultats cliniques très intéressants.

Résultats pratiques fournis aux médecins, par l'étude des fonctions rénales. (Nos 95, 97.)

Il n'est pas possible d'exposer ici, d'une façon complète, les résultats pratiques fournis par l'étude clinique des fonctions rénales, mais ce que nous avons dit, chemin faisant, montre déjà suffisamment l'importance de ces recherches.

Au point de vue du diagnostic, les différentes méthodes peuvent renseigner, non seulement sur la fonction des reins, mais encore sur leurs maladies, et nous avons dit notamment que l'épreuve du bleu de méthylène peut être très précieuse pour le diagnostic de certaines formes latentes de néphrites chroniques. Nous avons montré aussi que, dans les cas de lésions unilatérales, ces différentes méthodes jointes soit au cathétérisme des uretères (Albarran et Imbert), soit à la division des urines (Cathelin-Luys), ou même employées isolément (Bazy), ont permis bien souvent d'arriver à un diagnostic précis, surtout en ce qui concerne la localisation de la lésion et l'état fonctionnel du rein supposé sain; or ce sont là des notions capitales lorsqu'on veut tenter une intervention chirurgicale.

La physiologie pathologique des néphrites a été de même éclairée par ces recherches et, si l'on ne peut souscrire d'une façon absolue à la théorie de Bard et de Léon Bernard, disant que dans les néphrites épithéliales le filtre rénal est troué et la perméabilité rénale augmentée, en revanche, il n'est pas douteux que, toute idée théorique mise à part, il y a des néphrites dans lesquelles la perméabilité rénale est

trés diminuée et d'autres dans lesquelles le rein est normalement perméable.

Et cela présente une grande importance pour le pronostic. L'urémie n'est pas sous la dépendance exclusive de l'imperméabilité du rein, cela est pour nous de toute évidence ; il n'empêche cependant que chez les malades atteints de néphrite, mais dont le rein est perméable, on doit beaucoup moins redouter l'urémie que chez ceux dont le rein est imperméable.

Et si l'étude de la perméabilité rénale ne semble pas suffisante, on peut d'ailleurs faire appel aux recherches combinées de la chlorurie alimentaire et de la cryoscopie, dont onus connait la valeur au point de vue du pronostic et de la diététique.

C'est, en effet, les recherches sur la perméabilité rénale qui ont mis, les premières, en relief l'exagération qu'il y avait à traiter indifféremment, par le régime lacté, tous les malades atteints d'albuminurie. Dès 1899, dans le *Manuel de thérapeutique*, nous montrions que ce régime lacté ne devait pas être appliqué aux malades dont la perméabilité rénale est normale. Depuis lors, cette idée s'est précisée grâce à la notion si féconde de la rétention chlorurée, et c'est maintenant une notion courante qu'il y a des distinctions à faire entre les néphrites, et qu'elles ne sont pas toujours justiciables de la même alimentation : il n'est que juste de faire remarquer que si l'on est arrivé à ces conclusions pratiques, c'est en partant des notions importantes que fournit l'étude de la perméabilité rénale.

Effets nocifs produits par l'introduction d'albumines hétérogènes dans l'organisme. (Nos 96, 97 et thèse de Chiray.)

L'étude systématique des effets produits par l'injection expérimentale d'albumines hétérogènes dans l'organisme, met en évidence un certain nombre de faits importants par les déductions pratiques qui en peuvent être tirées et dont nous avons cherché à faire, avec Chiray, une étude approfondie.

Les effets de ces injections varient suivant qu'elles sont faites par voie sanguine, sous-cutanée, péritonéale ou digestive.

En portant directement une albumine hétérogène *dans le sang circulant*, on détermine de l'albuminurie et de la polyurie. L'albumine apparaît de 10 à 20 minutes après l'injection. Elle est plus lente à se montrer si la substance étrangère est mise dans le sang porte et non dans la circulation générale. Ces expériences d'albuminurie pro-

voquée réussissent avec n'importe quelle albumine étrangère à l'organisme : blanc d'œuf, caséine ou gélatine. Elles sont moins faciles avec les albumines organiques du sérum ou des sérosités pathologiques, à moins qu'on ne détermine, dans ce cas, des destructions globulaires étendues. Enfin, si l'on pratique des injections répétées et progressives d'ovalbulmine dans le sang, on observe des œdèmes passagers et une cachexie progressive.

Les *injections sous-cutanées* d'albumines hétérogènes, et en particulier de blanc d'œuf causent, comme les injections sanguines, de l'albuminurie et de la polyurie, et quand elles sont répétées, elles entraînent, elles aussi, un amaigrissement rapide de l'animal. A quantités égales et toutes choses égales d'ailleurs, l'albuminurie consécutive à l'injection d'albumine sous la peau, est plus faible, plus tardive, mais aussi plus prolongée que l'albuminurie par injection sanguine. Pratiquées sur l'homme à doses très faibles et avec toutes les précautions nécessaires, ces injections sous-cutanées déterminent quelquefois une albuminurie légère et passagère, qui ne peut être décelée que par des examens fractionnés d'urine.

Enfin, *dans le péritoine* les albumines étrangères agissent comme sous la peau, mais l'albuminurie est encore plus longue à apparaître par cette dernière voie que par tous les autres moyens.

L'ingestion immodérée d'albumines étrangères, et surtout de blanc d'œuf par voie gastrique, détermine quelquefois, soit chez l'homme, soit chez l'animal, une albuminurie qui apparaît de 6 à 12 heures après l'absorption.

Ces faits, d'ailleurs, étaient au moins partiellement connus, *on avait totalement négligé d'étudier les injections albumineuses dans le rectum et l'intestin.* Celles-ci peuvent produire de l'albuminurie, soit chez l'homme, soit chez l'animal, et il est même plus facile de réussir l'expérience par l'injection recto-intestinale que par l'absorption gastrique.

Enfin, il est intéressant de constater que non seulement l'ovalbumine, mais encore la caséine du lait et même les peptones peuvent, si elles sont introduites dans le rectum, donner lieu aux mêmes effets que le blanc d'œuf.

Si l'on cherche la raison pour laquelle les injections réussissent mieux par le rectum que par l'estomac, on arrive à supposer que la différence des résultats, tient à l'absence d'action des ferments digestifs sur les substances introduites dans le rectum. En effet, l'injection simultanée de trypsine ou d'ovalbumine par cette voie ne produit plus d'albuminurie, même si l'on emploie des doses d'ovalbumine supérieures à celles qui étaient actives pour la voie gastrique

Cycle organique parcouru par les albumines injectées .
(N° 104 et thése de Chiray.)

La réaction biologique due aux sérums précipitants nous a montré, ce que déjà l'on soupçonnait d'ailleurs, que l'albumine injectée dans le sang, sous la peau ou dans l'intestin se retrouve en nature dans l'urine. C'est la même substance à l'entrée et à la sortie de l'organisme. On peut encore la suivre dans les stades intermédiaires et la réation précipitante décéle sa présenee en nature dans le sang circulant et même dans la veine porte, aprés les lavements albumineux.

Si maintenant on étudie la quantité et non la qualité de l'albumine éliminée, il est facile de voir, en se plaçant dans de bonnes conditions expérimentales, qu'une partie seulement de l'albumine injectée passe dans l'urine. L'autre partie est sans doute celle que nous avons retrouvée dans les tissus et qui y est résorbée. Cette aptitude des tissus à digérer directement de faibles quantités d'albumine, explique que l'injection de doses minimes ne soit suivie d'aucun accident.

Enfin, nous avons montré que l'élimination rénale de l'albumine étrangére, constitue un acte vital et non une filtration passive. Les cellules des tubes contournés jouent le rôle principal dans cette élimination. Elles sont d'ailleurs assez gravement lésées par le passage de l'ovalbumine et présentent à la longue des lésions définitives, tandis qu'à la suite d'une injection passagère le processus morbide peut regresser.

On peut, à l'aide de ces documents, reconstituer entiérement l'évolution des albumines hétérogènes introduites dans l'organisme par des voies extra-gastriques. Ces substances restent constamment étrangères, parce qu'elles n'ont pas été élaborées par le travail digestif; elles sont partiellement consumées dans les tissus et partiellement éliminées par le rein, qu'elles lésent.

De ces recherches dérivent quelques faits d'un intérêt pratique.

Déductions cliniques : l'absorption des albumines en nature par la muqueuse rectale, les lavements alimentaires et les albuminnries digestives. (N° 104 et thèse de Chiray.)

L'étude des injections rectales et la détermination des albumines dans le sang et l'urine, grâce à la réaction biologique, nous ont fait constater que, contrairement aux données classiques, les muqueuses

intestinale et rectales sont perméables à de petites doses d'albumine naturelle, en dehors de toute élaboration digestive.

Après avoir montré le parti qu'on pourrait tirer de ce fait pour *l'alimentation par voie rectale*, nous en avons déduit une *théorie nouvelle des albuminuries digestives*. Pour nous, cette albuminurie résulterait non de l'absorption par la veine porte, de toxines irritantes pour le rein, mais de la pénétration sanguine directe des albumines non élaborées et de leur rejet consécutif par le rein. Il nous a été possible de donner, dans quelques cas, la démonstration expérimentale de ces faits. Etendant alors nos déductions, nous avons montré que les albuminuries digestives jouent un rôle important dans un grand nombre d'albuminuries fonctionnelles et organiques, et l'idée nous est venue que les insuccès et les aggravations observés parfois chez les albuminuriques à la suite du régime lacté, tiennent exclusivement à l'insuffisance des ferments digestifs. On peut, en effet, chez certains de ces malades, caractériser dans les urines l'albumine du lait qui a filtré en nature. Il était tentant de tirer une conclusion thérapeutique, et nous avons effectivement constaté que, dans quelques cas, l'adjonction de ferments digestifs au régime lacto-végétarien, détermine une amélioration plus rapide de l'albuminurie que le régime lacté seul ou même que le régime lacto-végétarien isolé.

ÉTUDE CLINIQUE

Classification clinique des néphrites. (N° 95.)

Maintenant que nous avons fait une étude, en quelque sorte analytique, de l'étiologie et de l'anatomie pathologique des néphrites, nous pouvons — en connaissance de cause — essayer d'en faire la synthèse, en cherchant s'il est possible de décrire des types morbides de néphrite ayant une existence bien établie sur la triple base de la clinique, de l'étiologie et de l'anatomie pathologique.

Les auteurs dont les descriptions furent classiques jusqu'en ces dernières années, n'ont pas hésité à ce sujet, puisqu'ils décrivaient des néphrites aiguës et des néphrites chroniques parenchymateuses ou interstitielles.

Depuis que les travaux récents, et en particulier ceux de M. Brault, ont montré toute l'importance de l'étiologie en matière de néphrites,

et ont établi l'influence qu'a, sur le déterminisme des lésions, la durée de l'intoxication, on a adopté une autre classification qui tend à remplacer l'ancienne, et l'on décrit en trois chapitres distincts : les néphrites passagères des états infectieux atténués, — les néphrites aiguës ou subaiguës, — les néphrites à évolution lente, et chacune de ces formes est envisagée et décrite comme un type morbide spécial.

Dans notre étude générale des néphrites nous n'avons voulu accepter *a priori* aucune division, pour nous servir de fil conducteur dans notre description ; l'étude de l'étiologie et celle de l'anatomie pathologique générale auraient perdu, ce nous semble, de leur clarté et de leur vérité, à être ainsi morcelées. Mais, une fois arrivé au chapitre clinique, nous n'avons pas voulu nous contenter de décrire des formes purement cliniques, avant d'avoir cherché s'il n'est pas possible d'établir une série de types morbides, basés non seulement sur les symptômes, mais encore sur l'étiologie et l'anatomie pathologique.

Il est facile de se rendre compte que les différentes formes de néphrites que l'on a essayé d'isoler, ne répondent pas absolument à une semblable conception.

Nous ne reviendrons pas sur ce qu'avaient de défectueux les divisions ayant pour base l'anatomie pathologique ; nous en avons fait justice dès le début, et nous admettons, avec M. Brault, que « la lésion rénale ne doit pas servir à dénommer la néphrite, non plus qu'à former la base d'une classification, mais à rendre compte de la durée de l'évolution de la néphrite ».

L'étiologie pourrait, sans doute, servir à délimiter quelques types morbides de néphrite, et certaines descriptions y gagneraient en précision, telles que celle des néphrites goutteuses, saturnines, etc. Mais, si les notions étiologiques servaient de base de classification, on serait obligé de décrire autant de formes de néphrites qu'il y a de maladies infectieuses ou toxiques. Et l'on se rendra compte encore mieux de la difficulté d'accepter une pareille classification, en se rappelant que beaucoup de causes différentes donnent lieu aux mêmes symptômes et aux mêmes lésions rénales ; que, d'autre part, une même infection (la scarlatine, par exemple) peut provoquer, selon les cas, une forme suraiguë anurique, subaiguë ou même traînante, évoluant encore, dans ce dernier cas, vingt ou trente ans après le début de la maladie, et en outre, dans bien des cas, l'étiologie échappe complètement (néphrites dites *primitives*).

Reste maintenant à envisager la division de M. Brault, qui étudie dans des chapitres différents : 1° les néphrites passagères (des maladies infectieuses et des intoxications atténuées) ; 2° les néphrites aiguës

et subaiguës (par infection et intoxication prolongées); 3° les atrophies rénales (par intoxication lente).

Disons, tout de suite, que cette division en trois formes est la plus rationnelle de celles qui ont été proposées jusqu'alors, car elle repose sur des données précises de physiologie pathologique.

Mais, si nous nous plaçons au point de vue clinique qui nous intéresse le plus, cette division ne nous paraît pas suffisamment complète.

Tout d'abord, en ce qui concerne les **néphrites aiguës**, il nous paraît peu conforme à la clinique de les décrire avec les néphrites subaiguës qui évoluent bien souvent d'emblée vers la chronicité.

Aussi nous avons étudié ces néphrites aiguës dans un chapitre à part, mais il nous a semblé impossible de ne pas les diviser en plusieurs groupes cliniques dont chacun a une évolution particulière : les *néphrites aiguës passagères*, — les *néphrites suraiguës*, — les *néphrites aiguës prolongées.*

Sous le nom de *néphrites aiguës passagères*, nous comprenons les néphrites de courte durée et qui guérissent rapidement, en somme l'ancien groupe des albuminuries de la période d'état des infections et des intoxications atténuées. Ainsi entendue, cette forme correspond assez bien à un type morbide, en ce sens que si l'on porte le diagnostic clinique de néphrite passagère, cela implique que le poison qui agit, a une action peu intense et peu durable, et que les lésions, quoique diffuses, sont peu marquées et curables.

Les *néphrites suraiguës* se différencient des précédentes d'une façon complète, au double point de vue clinique et anatomique. Sans doute, il s'agit encore d'une cause qui a agi pendant très peu de temps, mais la nocivité du poison est telle que les lésions causées sont profondes et irrémédiables, entraînant l'urémie et la mort, d'une façon très rapide.

Les *néphrites aiguës prolongées* constituent la forme la plus fréquente : c'est le cas de la néphrite scarlatineuse de la convalescence, de la néphrite *a frigore*, etc. Peut-être, au point de vue scientifique pur, est-il difficile de dire, pour certains de ces cas, s'il s'agit d'une forme prolongée ou d'une forme chronique ; mais le plus souvent, en clinique, l'hésitation n'est pas permise.

Pour les **néphrites chroniques**, il nous a semblé aussi que les divisions actuelles ne sont pas assez scindées. C'est pour rester sur le terrain clinique que nous avons repoussé les appellations de *néphrites parenchymateuses* et *interstitielles* ; pour être logique, il nous fallait donc donner à nos types morbides des appellations tirées de la cli-

nique ; c'est pour cela que nous avons proposé les termes de *forme albumineuse simple*, *forme hydropigène*, *forme urémigène*.

La *forme albumineuse simple* correspond à ces cas, très nombreux en clinique, dans lesquels il s'agit de sujets très bien portants en apparence, n'ayant ni œdème ni symptômes urémiques et qui ont une albuminurie permanente. Nous avons montré ces formes cliniques correspondent à une étiologie et à des lésions particulières.

La *forme hydropigène* englobe toute une série de faits qui sont peut-être disparates au point de vue anatomique et étiologique, mais qui, au point de vue clinique, sont spécifiés par ce fait que les malades ont : un œdème très marqué du tissu cellulaire sous-cutané, des séreuses et des viscères ; une albuminurie massive ; et peu ou pas de signes d'urémie.

La *forme urémigène* est nettement caractérisée par la prédominance des symptômes de petite urémie dès le début, par un syndrome urinaire et cardio-artériel très particulier ; elle correspond anatomiquement au petit rein granuleux et est causée par toutes les intoxications très lentes. C'est, en somme, l'ancienne néphrite interstitielle ; mais nous avons dit pourquoi nous rejetions cette dénomination rappelant toutes les discussions d'autrefois, qui n'ont rien à faire dans une division clinique.

Ainsi donc, nous pouvons établir le tableau schématique suivant, dans lequel sont classées les différentes formes de néphrites que nous allons étudier :

Classification clinique des néphrites.

I. **Néphrites aigues.**	Aiguë passagère. Suraiguë. Aiguë prolongée.
II. **Néphrites chroniques.** . . .	Albumineuse simple. Hydropigène. Urémigène.

Nous ne nous dissimulons pas que le cadre que nous proposons est encore trop étroit et que l'on pourra rencontrer des faits anatomo-cliniques qui ne se rapporteront à aucun des groupements que nous venons d'établir. Mais ce que nous constatons pour les néphrites, ne pourrait-on pas le dire aussi bien pour toutes les inflammations organiques ? Et cependant, il n'est pas douteux qu'il soit nécessaire, au point de vue didactique, de grouper les inflammations des différents organes en une série de formes, concordant sinon avec la totalité, du moins avec le plus grand nombre des cas que l'on rencontre.

C'est ce but que nous nous sommes proposé en adoptant cette division, et comme nous sommes arrivé à la concevoir, non pas d'une façon théorique, mais en essayant de grouper les très nombreux cas anatomo-cliniques que nous avons observés dans ces sept dernières années, nous sommes sûr qu'elle répond bien à la réalité clinique et qu'elle est indépendante de toutes ces conceptions pathogéniques qui ont faussé les meilleures classifications des néphrites.

Les néphrites tuberculeuses. (Nos 72, 98 et thèse de Lavenant).

En étudiant les néphrites en général, nous avons distingué, au point de vue clinique, les néphrites aiguës et les néphrites chroniques que nous avons divisées en trois groupes principaux, selon qu'elles sont albumineuses simples, hydropigènes ou urémigènes ; enfin, nous avons montré la parenté anatomique et clinique qu'il y a entre la dégénérescence amyloïde et la néphrite chronique hydropigène. Le bacille de Koch peut donner lieu à toutes ces formes de néphrites.

Ici nous ne signalerons que les néphrites aiguës tuberculeuses dont nous avons fait avec Lavenant une étude approfondie, et la néphrite chronique hydropigène.

1° Les *néphrites aiguës tuberculeuses* sont fréquentes, et nous avons pu, dans le cours de ces derniers mois, en constater et en suivre plusieurs cas. Il s'agit de sujets jeunes, en général, qui, brusquement, sont pris de douleurs lombaires accompagnées de bouffissure de la face, d'œdème des membres inférieurs et, si l'on examine leurs urines, on constate de l'albumine en quantité assez notable.

On porte alors, en présence de ces symptômes, le diagnostic de néphrite aiguë et, comme il est facile de prouver que le malade s'est exposé au froid, ou qu'il a eu une petite angine, ou qu'il a eu un état catarrhal pouvant être catalogué grippe, on établit assez facilement l'étiologie probable de la néphrite, et l'on néglige de penser à la tuberculose qui est en cause.

Certains caractères cliniques peuvent cependant faire songer à l'origine tuberculeuse ; c'est, d'une part, l'hématurie ; c'est, d'autre part, la polyurie qui est habituelle dans cette forme et qui manque dans la néphrite aiguë en général. Éclairé par ces symptômes grossiers, si l'on recherche l'existence d'une tuberculose viscérale, il est bien rare qu'on n'en décèle pas des symptômes sur quelque organe et, si l'on recherche les bacilles dans les urines, on les met facilement en relief par l'examen microscopique et l'inoculation.

Ces néphrites aiguës, d'origine tuberculeuse, ont un pronostic beaucoup plus grave que les néphrites aiguës en général; aucun des six malades que nous avons observés n'a guéri complètement : deux sont morts de tuberculose généralisée; un de tuberculose rénale bilatérale; les trois qui vivent encore présentent de l'albuminurie permanente et l'un d'entre eux a tous les signes d'une néphrite hydropigène.

2° Dans la *néphrite hydropigène tuberculeuse*, il s'agit de malades chez lesquels on voit se développer, d'une façon subaiguë, tous les symptômes d'une néphrite chronique hydropigène telle que nous l'avons décrite plus haut, avec ses œdèmes multiples, son oligurie, sa grosse albuminurie, sa perméabilité rénale conservée ou même augmentée, etc.

Dans certains cas, l'origine tuberculeuse de ces néphrites hydropigènes est facile à affirmer, quand il s'agit de sujets présentant une tuberculose avérée; mais parfois, comme dans une observation que nous avons publiée avec M. Marcel Labbé, la tuberculose était larvée et il fallut un examen clinique et bactériologique très complet pour la dépister.

Les faits semblables à celui-ci sont fréquents : ils prouvent que la néphrite hydropigène peut être le premier symptôme apparent d'une tuberculose larvée. Il faudra donc, dans tous les cas où une néphrite hydropigène n'a pas d'étiologie précise, suspecter la tuberculose et la rechercher par tous les moyens cliniques et bactériologiques.

Le diagnostic étiologique entraîne d'ailleurs avec lui un pronostic particulier, car nous sommes d'accord avec M. Léon Bernard pour admettre que la néphrite chronique hydropigène est plus grave quand elle est causée par la tuberculose : elle évolue en quelques mois vers la mort sans donner lieu à la phase dite de sclérose secondaire qui se constate dans les autres formes étiologiques, et peut prolonger de beaucoup la vie des malades.

Néphrites unilatérales. (N° 99 et thèse de Hédouin.)

Elles ont été l'objet de nombreux travaux dans ces dernières années, en raison surtout des interventions chirurgicales qui ont été préconisées contre les néphrites en général. Nous avons, dès 1902, publié avec Rathery une série de travaux à ce sujet : notre opinion fut, à cette époque, adoptée par le professeur Lépine, et, depuis lors,

nous avons pu recueillir une série de faits nouveaux qui ont été exposés récemment dans la thèse de notre élève Hédouin.

Pour savoir si les néphrites peuvent être unilatérales, il nous a semblé nécessaire d'utiliser, d'une part, les constatations fournies par les autopsies de sujets morts de maladies infectieuses ou toxiques ayant provoqué une détermination rénale, d'autre part les résultats des expérimentations effectuées sur les animaux auxquels nous injections des toxines, des microbes ou des poisons dans le but de provoquer des lésions rénales.

Les *constatations nécropsiques*, faites sur de très nombreux sujets morts de maladies très diverses, doivent être groupées en plusieurs catégories. Il faut, tout d'abord, établir une distinction entre les lésions rénales produites par voie ascendante, et celles qui sont causées par toxi-infection sanguine, et dans ces dernières il faut encore séparer les néphrites toxiques aiguës (que la substance toxique soit un poison ou une toxine) d'avec les infections suppurées du rein, et il faut envisager à part les lésions chroniques des reins.

Les néphrites ascendantes sont très fréquemment unilatérales, comme le prouvent les constatations de Goodhart qui, sur 150 cas de pyélonéphrites reconnues à l'autopsie, a rencontré dix-neuf fois un seul rein atteint. Les observations publiées par MM. Albarran, Bazy, Tuffier, etc., plaident dans le même sens, et l'on peut dire que l'existence de cette catégorie de néphrites unilatérales est mise hors de doute par l'ensemble de ces travaux.

En revanche nous n'avons constaté aucun cas de néphrite toxique aiguë ou subaiguë, qui ne fût bilatérale : les lésions trouvées à l'autopsie, dans les cas de ce genre, non seulement siégeaient des deux côtés, mais encore avaient une intensité sensiblement égale sur l'un et l'autre rein. Cela, nous l'avons constaté pour les néphrites des maladies infectieuses aiguës (fièvre typhoïde, pneumonie, etc.) ou chroniques (tuberculose, syphilis) et pour les néphrites toxiques aiguës (intoxications par le sublimé). Dans tous ces cas, lorsque les lésions des reins étaient peu intenses (certains cas de fièvre typhoïde, de pneumonie, etc.), elles étaient également peu marquées au niveau des deux reins. Jamais, dans les cas de ce genre, nous n'avons constaté qu'un rein fut non altéré alors que l'autre était lésé, non plus que nous n'avons vu des lésions profondes d'un rein avec altérations légères de l'autre.

Si les lésions rénales d'origine toxique sont toujours bilatérales, il n'est pas douteux cependant que, à la suite d'infections sanguines ayant entraîné la mort, on peut constater à l'autopsie des lésions

suppuratives d'un seul rein. Nous en avons observé personnellement 3 cas ; chez un malade mort de fièvre typhoïde à forme ataxo-adynamique au dix-neuvième jour de sa maladie, nous avons trouvé deux abcès du volume d'une grosse noisette, au niveau du rein droit, sans qu'il y ait aucune lésion suppurative du rein gauche. De même, chez un jeune homme de dix-huit ans ayant succombé à une infection staphylococcique, nous avons constaté sur le seul rein gauche une quantité considérable d'abcès miliaires à staphylocoques. Enfin un malade mort d'infection pneumococcique présentait, en outre d'une pneumonie suppurée, un abcès du cerveau, et trois petits abcès à pneumocoque du rein gauche, alors que le rein droit était indemne.

En ce qui concerne les lésions chroniques des reins, nous n'avons jamais rencontré de néphrite qui soit absolument unilatérale, mais nous avons constaté, dans la plupart des faits, que les deux reins n'étaient pas égaux au point de vue de l'étendue et de l'intensité des lésions. Il y a même des cas dans lesquels un rein est totalement lésé par une néphrite atrophique, alors que l'autre présente des portions assez étendues de parenchyme sain : on peut presque dire alors qu'il s'agit de néphrite unilatérale, mais ces faits constituent l'exception.

L'*expérimentation* ne fait d'ailleurs que confirmer les résultats fournis par l'observation anatomo-pathologique. Dans les intoxications que nous avons cherché à produire par injection sous cutanée ou intra-veineuse de poisons ou de toxines, quelle que fût la dose injectée et le manuel opératoire employé, nous avons toujours obtenu des lésions bilatérales, avec intensité sensiblement égale sur l'un ou l'autre rein. En revanche nous avons pu provoquer des lésions suppuratives d'un seul rein, par injections intraveineuses de culture microbienne. D'ailleurs M. Albarran avait déjà provoqué des lésions unilatérales, après injections intraveineuses de colibacille; dans ce but, il contusionnait l'un des deux reins d'un animal auquel il venait d'injecter, dans la veine de l'oreille, une culture de *Bacterium coli*. En faisant l'autopsie de l'animal le surlendemain, on constatait exclusivement au niveau du rein contusionné les stries jaunâtres de la suppuration commençante.

Il ressort, en somme, de l'ensemble de ces faits tant anatomiques qu'expérimentaux, qu'il peut exister sans doute des néphrites vraiment unilatérales ou à prédominance unilatérale, mais ce sont là des faits exceptionnels que l'on constate surtout dans les cas de suppurations rénales.

La rareté de ces lésions unilatérales est facilement expliquée par ce fait que les poisons qui sont contenus dans le sang s'éliminent par

les deux reins et doivent par conséquent les léser tous les deux ; mais alors même qu'un seul rein aurait été primitivement touché, la néphrite ne restera pas longtemps unilatérale, parce que, comme nous l'avons montré avec Rathery, *l'altération d'un seul rein entraîne secondairement des lésions de l'autre rein.*

Néphrites chroniques bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein. (N° 78 et thèse de Hédouin.)

Nous avons rapporté, sous ce titre, l'observation d'une série de malades qui avaient présenté d'abord tous les symptômes d'un rein flottant, d'une hydro-néphrose unilatérale, ou qui avaient eu un violent traumatisme de la région lombaire suivi d'hématurie et d'autres symptômes rénaux. Chez ces différents sujets, nous avons vu ultérieurement se développer tous les signes d'une néphrite chronique que l'autopsie nous a montrée bilatérale.

En nous basant sur les faits expérimentaux que nous avons déjà détaillés, nous sommes en droit d'admettre que chez l'homme comme au cours de nos expérimentations, lorsqu'il y a une lésion traumatique du rein, il se produit, de ce fait, une destruction de nombreux éléments épitheliaux dont les produits de désintégration passent en totalité ou en partie (selon les cas) dans la circulation générale et vont produire des lésions rénales, qui, à la longue, se manifesteront en clinique par tous les signes de la néphrite chronique.

Étude du liquide céphalo-rachidien au cours de l'urémie nerveuse. (Nos 58, 59.)

Les discussions qui ont eu lieu au sujet de la pathologie des accidents nerveux urémiques liés pour les uns à l'œdème cérébral, pour les autres aux lésions toxiques du cerveau, nous ont amené à étudier les caractères du liquide céphalo-rachidien au cours de ces accidents.

Ces recherches nous ont été d'autant facilitées que nous avons noté, le plus souvent, une amélioration notable des accidents à la suite de la ponction ; nous faisions donc avant tout, œuvre de médecin en soulageant nos malades.

L'étude du liquide céphalo-rachidien ainsi obtenu, nous a permis de constater, dans quelques cas (mais pas d'une façon constante), une lymphocytose manifeste, une élévation du point cryoscopique, une

perméabilité positive à l'iodure de potassium. Enfin, l'étude de la toxicité du liquide, faite par la méthode des injections intra-cérébrales, nous a montré, dans quatre cas, que le liquide était très nettement toxique. Ces résultats positifs nous indiquent que, dans certains cas tout au moins, les accidents nerveux peuvent être sous la dépendance non seulement d'une action mécanique (œdème), mais encore d'une action toxique exercée par le liquide céphalo-rachidien.

Du rôle des lésions anciennes du cerveau dans la production des paralysies urémiques. (N° 87.)

Nous avons pu faire une vingtaine d'autopsies de sujets atteints de paralysies urémiques et nous avons été frappé par ce fait que nous avons constaté dans tous les cas des lésions cérébrales d'ancienne date (ramollissement, hémorragie, tubercule crétacé et surtout lacunes cérébrales).

Dans un travail, fait en collaboration avec M. Jean Ferrand, nous avons insisté sur ce fait que les lacunes cérébrales sont notées très fréquemment, à l'autopsie des malades qui sont morts de paralysies urémiques.

Il nous a été très facile d'établir que ces lacunes ne sont pas dues à l'action des poisons urémiques, et nous avons cru pouvoir affirmer qu'elles existaient avant tout accident de paralysie urémique et qu'elles ont servi, pour ainsi dire, de point d'appel pour localiser l'action des substances toxiques.

Nous pensons, d'ailleurs, qu'il n'y a là qu'une application d'une loi de pathologie nerveuse beaucoup plus générale. Le professeur Tripier avait déjà montré, en effet, que les paralysies liées à des lésions cérébrales ne guérissent complètement qu'en apparence; il prouva même, par des expérimentations, qu'en faisant ingérer de la morphine à des chiens porteurs de lésions cérébrales à peu près latentes, on exagérait le résidu parétique, à tel point que la paralysie redevenait apparente.

Ce que le professeur Tripier avait réalisé avec de la morphine, nous avons pu le reproduire avec des poisons urémiques. Nous faisions d'abord des injections intra-cérébrales d'eau salée, à des lapins, de façon à obtenir chez eux des accidents hémiplégiques; nous y sommes parvenus dans six cas et nous avons pu constater qu'au bout de quelques jours les paralysies s'amendaient. Deux de ces lapins n'ont pas servi à d'autre expérimentation : leur hémiplégie n'a pas reparu;

deux des autres ont, un mois après leur première opération, reçu par injection intra-veineuse une dose non mortelle d'urine normale : sous l'influence de cette injection nous avons vu reparaître les phénomènes paralytiques pendant quelques heures. Aux deux autres lapins, nous avons pratiqué une double néphrectomie, sous l'influence de laquelle ces animaux sont redevenus hémiplégiques avant de présenter les accidents convulsifs qui ont précédé la mort.

Si donc nous avons insisté sur le rôle que jouent les lacunes cérébrales dans la production des paralysies urémiques, ce n'est qu'en raison de leur fréquence, mais nous considérons que, comme l'avait montré le professeur Raymond, toute lésion ancienne du cerveau peut servir de cause adjuvante aux paralysies urémiques et que d'ailleurs les constatations anatomo-cliniques de ce genre n'ont rien de spécial à l'urémie; il s'agit là en réalité, selon nous, d'une loi bien plus générale que l'on peut formuler ainsi : *quand il existe une lésion silencieuse des zones motrices du cerveau, toute intoxication générale de l'organisme peut réveiller la lésion ou tout au moins la rendre appréciable en clinique.*

Pathogénie des urémies lentes. (Nos 95, 98.)

L'**urémie lente** a une pathogénie très complexe qui est dominée, cependant, par deux facteurs principaux.

Le premier, c'est qu'**il existe toujours, au cours des altérations chroniques du rein des organes vicariants qui viennent au secours du rein insuffisant.** Cela tient à ce que les lésions qui causent l'imperméabilité rénale s'étant établies d'une façon lente et progressive, les substances toxiques qui ont été retenues dans le sang et les tissus ne l'ont pas été d'emblée en quantité suffisante pour causer des accidents irrémédiables; aussi l'organisme peut-il mettre en œuvre ses procédés de défense humorale, et faire appel aux organes vicariants du rein, qui suppléent à l'élimination urinaire insuffisante.

La seconde notion qui, à notre sens, permet de comprendre la physiologie pathologique des urémies lentes, c'est que, **à l'autopsie des malades qui en meurent on trouve généralement, à l'examen des reins, une quantité de parenchyme normal, plus que suffisante pour assurer une dépuration urinaire compatible avec l'existence,** et cela seul permettrait déjà de supposer qu'il a dû exister, pour produire l'urémie, une cause surajoutée à la lésion chronique des reins.

Le type idéal d'urémie lente d'origine exclusivement rénale, serait, en effet, celle qui serait produite par une atrophie des reins, progressant d'une façon insensible jusqu'au jour où la quantité de substance rénale non détruite ne soit plus suffisante pour le fonctionnement normal de l'organisme. Cette urémie lente idéale survenant par simple atrophie ou destruction des éléments nobles du rein est bien rare, si même elle existe. Les différents observateurs, tant physiologistes que cliniciens, sont tous d'accord pour enseigner qu'un très petit segment du rein peut suffire à l'organisme et nous avons rapporté plus haut nos expérimentations à ce sujet.

De même chez l'homme : tous ceux qui ont fait de nombreuses autopsies de vieillards ont pu constater, chez des sujets morts d'une affection autre que l'urémie, des reins absolument atrophiés. Nous avons eu, pour notre part, l'occasion d'observer de nombreux faits de ce genre chez des vieillards de l'hospice d'Ivry, alors que nous étions l'interne de notre regretté Maître Albert Gombault. Fréquemment, nous avons trouvé des reins très atrophiés et très scléreux, à l'autopsie de malades qui n'avaient pendant la vie présenté aucun accident d'urémie. Le cas qui nous a le plus frappé dans cet ordre de faits, nous l'avons observé avec M. le Dr Baron (de Dijon), alors interne du service de M. Talamon. Il s'agissait d'un malade de trente-deux ans, à laquelle on avait enlevé chirurgicalement son rein gauche pendant son enfance, pour une affection dont nous n'avons pu préciser la nature. Depuis cette époque, la malade avait mené une existence absolument normale, sans présenter aucun accident urémique; elle devint même enceinte. Sa grossesse et son accouchement se passèrent sans aucun incident, et ce ne fut que quelques semaines après ses couches, à l'occasion d'une grippe à forme thoracique d'apparence bénigne, qu'elle fut prise d'accidents convulsifs qui entraînèrent sa mort. L'autopsie montra que le rein unique pesait 55 grammes et que la substance rénale conservée était très notablement altérée et présentait des lésions diffuses de sclérose. La malade avait donc un moignon de rein très scléreux ne pesant que 55 grammes, et cependant elle avait pu continuer à vivre et même supporter les auto-intoxications de sa grossesse et les fatigues de son accouchement, sans présenter aucun accident d'insuffisance rénale.

Les faits cliniques et expérimentaux sont donc d'accord pour montrer que des quantités minimes de reins peuvent suffire aux fonctions rénales. Si donc l'urémie lente était exclusivement d'origine rénale, on devrait, à l'autopsie des malades qui en sont morts, trouver les reins presque détruits et ne présentant plus que

des parcelles de tissu noble. Or, ce n'est pas ce qui se passe dans la généralité des faits, et il suffit de faire des autopsies pour se rendre compte que, chez les malades qui ont succombé à l'urémie, le volume de la substance rénale est bien suffisant (surtout si on le compare au moignon de rein dont nous venons de parler) pour assurer l'élimination urinaire. Le professeur Renault arrive aussi à des conclusions analogues, en se basant sur des examens histologiques. Dans divers cas de néphrite atrophique lente, il a compté les glomérules malades; sur trois il n'en a, en moyenne, trouvé qu'un de manifestement hors de service. « Dans ces conditions, dit-il, tout le monde sait que la partie ne devrait pas être perdue pour la dépuration rénale. On peut enlever un rein, c'est-à-dire la moitié des filtres glomérulaires ; s'il en reste deux sur trois, à plus forte raison cette dépuration devrait-elle être assurée. »

Telles sont les deux données positives fondamentales qui dominent la physiologie pathologique des urémies lentes : d'une part, la quantité de substance rénale trouvée aux autopsies aurait dû être plus que suffisante pour empêcher la production des accidents urémiques, et d'autre part il existe de nombreux organes vicariants, qui viennent au secours du rein insuffisant. Mais alors, dans ces conditions, puisque le rein est loin d'être complètement insuffisant et puisque d'autres organes assurent avec lui la dépuration de l'organisme, comment expliquer que les urémies chroniques soient si fréquentes?

Il faut évidemment admettre, pour cela, l'adjonction d'une cause surajoutée à la néphrite chronique. C'est l'opinion du professeur Dieulafoy qui s'exprime ainsi : « Voici, par exemple, un brightique chez lequel la lésion du rein marchait lentement, très lentement; pourquoi cette lésion qui, la veille encore, permettait une dépuration urinaire suffisante, pourquoi cette lésion va-t-elle en quelques jours modifier la qualité et la quantité de l'urine et donner lieu aux grands accidents de l'urémie? Et en supposant que cette lésion du rein soit assez avancée pour donner lieu à ces terribles accidents, comment expliquer alors que, ces accidents une fois conjurés, l'individu puisse presque recouvrer la santé et retrouver, pour un temps du moins, une dépuration urinaire suffisante? Il est évident que la lésion du rein, à elle seule, ne peut pas toujours expliquer l'apparition plus ou moins rapide et la disparition plus ou moins complète des accidents urémiques. J'admets, pour ma part, qu'à cette lésion s'ajoutent à un moment donné d'autres facteurs. »

Ces autres facteurs seraient, pour le professeur Dieulafoy, soit une intoxication des cellules glandulaires du rein par le poison urinaire, soit un spasme du système vasculaire des reins.

C'est également la même opinion qu'enseigne le professeur Renault, qui insiste longuement sur le rôle que joue l'œdème du rein dans la fermeture du filtre émulgent.

Ces opinions soutenues par les professeurs Dieulafoy et Renault nous semblent très exactes, en ce sens qu'elles expliquent comment, dans certains cas, une lésion qui permettait une dépuration rénale suffisante peut devenir, tout d'un coup, assez profonde pour rendre le rein inperméable et donner lieu à des accidents urémiques. Mais, si cette pathogénie nous semble vraie, elle ne nous paraît pas pouvoir s'appliquer à tous les cas d'urémie et particulièrement à ceux dans lesquels la perméabilité rénale ne varie pas, alors qu'apparaissent les accidents d'urémie. **Nous croyons, pour notre part, que l'urémie lente est le produit de deux ordres de facteurs : d'une part, la destruction progressive des éléments nobles du rein**, qui restera pendant longtemps latente ou ne se traduira que par un ensemble de signes cliniques qu'on pourrait appeler *symptômes révélateurs de l'insuffisance rénale*; **d'autre part, une cause surajoutée qui pourra atteindre soit le rein lui-même, comme l'enseignent les professeurs Dieulafoy et Renault, soit un des nombreux organes qui suppléent le rein.**

Pour bien expliquer notre pensée, nous ne pouvons mieux faire que de comparer l'urémie lente à l'asystolie survenant au cours d'une lésion orificielle chronique du cœur. Considérons, par exemple, ce qui se passe chez un malade atteint d'insuffisance mitrale : le cœur continue, pendant assez longtemps, à fonctionner normalement, malgré la lésion mitrale, grâce à l'hypertrophie du ventricule droit. Mais on comprend que, pour que le jeu cardiaque se maintienne régulier, il faille un fonctionnement normal de tous les organes qui sont en relation intime avec la circulation du cœur droit. Il est facile de supposer, en effet, que si, pour une raison même indépendante de l'état du cœur, la tension de l'artère pulmonaire s'élève, le cœur droit ne sera plus suffisant pour combattre la résistance nouvelle qui lui est opposée et il se produira une crise d'asystolie. C'est ce qui surviendra à l'occasion d'une inflammation du parenchyme pulmonaire, d'une simple bronchite même; c'est ce qui surviendra à l'occasion d'un trouble de la glande hépatique ou du tractus gastro-intestinal retentissant sur le poumon, par un réflexe vaso-constricteur des artérioles pulmonaires, comme l'avait supposé cliniquement le professeur Potain et comme l'ont bien prouvé les expériences de M. François Franck.

Donc, dans le cours d'une lésion organique du cœur, l'asystolie survient non seulement à l'occasion d'un surmenage cardiaque, mais

aussi à la suite d'un trouble dans le fonctionnement des organes qui sont chargés de maintenir l'équilibre circulatoire, en compensant la lésion cardiaque. De même, dans l'urémie lente, les différents systèmes organiques se liguent pour s'opposer à l intoxication et c'est grâce à la coalition de tous ces organes que la lésion rénale est compensée. Nous pensons, d'après les faits que nous avons observés, que l'urémie, comme l'asystolie, peut être causée par la défection de l'un quelconque des organes, sans que la lésion rénale ait progressé.

Cette notion de l'urémie, causée par la défection d'un des systèmes qui assurent la défense de l'organisme, nous semble absolument essentielle pour répondre à la question posée par le professeur Dieulafoy au sujet des urémies lentes. Il se demandait « pourquoi une lésion qui, la veille, permettait une dépuration urinaire suffisante, peut donner lieu aux accidents les plus graves de l'urémie ». A cette question on peut répondre : que ces phénomènes graves seront dus tantôt à une lésion du rein brusquement surajoutée, tantôt à une toxi-infection nouvelle de l'organisme, tantôt à une perturbation grave des organes qui, par leur bon fonctionnement, contribuaient à maintenir la compensation des lésions rénales. Nous ne pouvons pas étudier ici, en détail, toutes les altérations organiques qui peuvent provoquer l'urémie sans que, cependant, les lésions rénales aient progressé. Qu'il nous suffise de dire que, dans de nombreuses observations recueillies par nous, l'urémie est apparue (sans que la perméabilité rénale ait varié), sous l'influence d'une légère intoxication ou encore de troubles cardiaques, pulmonaires, hépatiques, etc.

On comprend donc que, si l'urémie lente est sous la dépendance d'aussi nombreux facteurs surajoutés à l'imperméabilité rénale, il pourra se faire que l'épreuve du bleu, dans un cas donné d'urémie, montre une perméabilité peu diminuée : c'est qu'alors il se sera surajouté d'autres causes d'intoxication ou de mauvais fonctionnement d'un des organes vicariants. Que si, au contraire, la perméabilité est très diminuée, sans qu'il y ait des signes d'urémie confirmée, c'est qu'il n'y a pas d'intoxication surajoutée et que la compensation des lésions rénales est bien assurée par le jeu régulier de tous les organes.

THÉRAPEUTIQUE

Les effets du régime déchloruré. (N° 95.)

Dans les cas les plus heureux, le régime déchloruré suffit, à lui seul, pour débarrasser promptement l'organisme de son excès de chlorures et permet au malade de lutter plus efficacement contre la cause de la rétention, si bien que le moment vient où cette cause n'existe plus : le sujet peut alors supporter une dose assez élevée de sel. C'est ce qui a lieu notamment dans les néphrites chroniques hydropigènes, où ce retour à la tolérance du sel, après le régime déchloruré, a été mis en évidence par MM. Widal, Lemierre et Javal.

Dans une deuxième catégorie de faits, le malade se déchlorure sous l'influence de son régime, mais, dès qu'on redonne du sel en quantité, même inférieure à la normale, les symptômes de rétention chlorurée reparaissent ; c'est le cas de beaucoup de néphrites chroniques urémigènes où, comme l'ont fait remarquer MM. Ambard et Beaujard, la rétention des chlorures est fréquemment sèche.

Dans les cas les moins heureux, le régime dépourvu de sel ne fait pas disparaître l'œdème et n'empêche pas l'urémie d'éclater et d'emporter le malade. M. Achard en a publié des exemples ; M. Widal a montré aussi que le régime est parfois insuffisant à produire la déchloruration de l'organisme, en sorte qu'il est nécessaire de recourir aux moyens adjuvants.

On peut conclure déjà, de ces exemples, que tous les cas de néphrites ne réagissent pas, de la même façon, sous l'influence du régime déchloruré.

Nous devons ajouter qu'il y a bien des cas de néphrites dans lesquels il n'est pas nécessaire de prescrire l'alimentation sans sel. Peut-être même pourrait-on dire que, dans certains cas, la privation de sel, si elle n'est pas indiquée, peut entraîner quelques accidents : on a cité des cas dans lesquels le régime déchloruré fit apparaître de l'albuminurie (Wundt, Klein et Verson, Castaigne et Rathery) ; d'autre part, les expériences de Charrin, Guillemonat et Levaditi, celles de Richet ont montré que la résistance aux infections est plus grande chez les sujets qui ingèrent du chlorure de sodium. Enfin et surtout, le régime déchloruré, malgré la variété d'aliments qu'il comporte, provoque souvent à la longue le dégoût et, si l'on veut persister dans ce

régime, on a recours, pour remplacer le sel, à d'autres condiments (vinaigre, épices, moutarde) qui, selon MM. Huchard et Fiessinger, « ne sont pas sans inconvénients et peuvent, même en proportion modérée, déterminer chez les malades des troubles gastriques, ou aggraver les désordres rénaux ».

Pour toutes ces raisons, il importe de ne pas soumettre systématiquement au régime déchloruré tous les malades atteints de néphrites ; on doit réserver cette cure à ceux pour lesquels elle est absolument indiquée, et même chez ces derniers il faut avoir soin de ne pas en prolonger l'usage au delà du temps nécessaire. De là découle la nécessité d'avoir des indications précises pour l'emploi de cette cure.

Avantages comparés des régimes lacté et déchloruré.

(N° 95.)

Depuis que l'on a entrepris les recherches sur les rétentions chlorurées, on a battu en brèche l'action thérapeutique du lait dans le traitement des néphrites.

On s'est efforcé de montrer que si le lait a pu rendre des services, c'est qu'il était un aliment très peu riche en sel, et encore fait-on observer que, le litre de lait contenant 1gr,50 à 1gr,80 de chlorure de sodium, les malades qui en prennent 3 litres absorbent 4 à 5 grammes de sel, de telle sorte que le régime strictement déchloruré est préférable au régime lacté. Une observation de M. Widal semble apporter un argument capital en faveur de cette opinion : « Voici, dit-il, un malade qui depuis le début de sa néphrite ne pouvait supporter une alimentation solide sans voir immédiatement les œdèmes apparaître et l'albuminurie s'élever; il lui suffisait de quelques jours de régime lacté pour voir les œdèmes s'effondrer et l'albuminurie diminuer.

« Or, chez cet homme, nous avons pu, avec le régime lacté, faire éclater les crises d'œdème et d'albuminurie; avec un régime composé de 400 grammes de viande noire, de 500 grammes de pain ou de 1000 grammes de pommes de terre, nous avons pu, à volonté, faire disparaître l'œdème et diminuer l'albuminurie.

« Qu'a-t-il fallu pour produire des effets si contraires? Simplement intervertir la chloruration ordinaire des régimes : 10 grammes de chlorure de sodium pris quotidiennement avec le lait ont suffi pour en faire le plus malfaisant des aliments. La suppression du chlorure dans le régime carné, l'a rendu si favorable que le temps où le malade l'a suivi a été celui où la courbe d'albuminurie est descendue le plus

bas. On ne peut exiger, conclut M. Widal, une démonstration plus rigoureuse ».

Nous pensons, pour notre part, que des faits semblables démontrent, en effet, que le régime déchloruré est le meilleur traitement de l'œdème au cours des néphrites, mais ne prouvent nullement que la cure de déchloruration doive remplacer dans tous les cas le régime lacté et lui soit préférable : l'un et l'autre de ces régimes ont leurs indications spéciales, et nous pourrions citer des cas cliniques qui sont la contre-partie de celui qu'a rapporté M. Widal : on voit des malades atteints de néphrite urémigène qui, sous l'influence d'un régime lacté ou lacto-végétarien, ne présentent aucun accident; il suffit de les mettre au régime carné, même strictement déchloruré, pour voir survenir des accidents urémiques.

A notre avis, on peut dire que, d'une façon générale, le régime carné déchloruré est tout indiqué dans les néphrites hydropigènes sans insuffisance rénale et que le régime lacté est le traitement de choix des néphrites urémigènes aiges ou chroniques, dans lesquelles il agit non pas seulement parce qu'il constitue un bon aliment hypochloruré, mais surtout parce qu'il contient le minimum de substances toxiques.

Il faut ajouter d'ailleurs que, malheureusement, ce régime lacté ne sera pas toujours capable de s'opposer à la production de l'urémie; de même, on verra parfois les œdémes et les hydropisies continuer, malgré l'emploi du régime déchloruré; mais, alors même que la déchloruration ne peut pas, à elle seule, faire disparaître les œdèmes, elle constitue un adjuvant toujours très utile pour les autres médications.

Le régime des albuminuriques.

(N° 104 et thèse de Chiray.)

Les observations que nous avons publiées avec Chiray montrent que, dans le régime des albuminuriques, il faut tenir compte, plus qu'on ne l'a fait jusqu'ici, des aptitudes digestives des malades. Le régime le meilleur est celui qui assure l'élaboration la plus parfaite des aliments ingérés. On ne peut méconnaître l'importance des susceptibilités individuelles à ce point de vue.

Nous avons montré que, dans ces cas assez communs chez les albuminuriques où le lait aggrave plutôt qu'il n'améliore la maladie, on doit souvent incriminer l'action exercée sur le rein par les albumines du lait qui sont absorbées quelquefois sans avoir élaborées

les ferments digestifs. La preuve est irréfutable puisqu'en certains cas on peut retrouver la caséine, dans l'urine éliminée. Partant de ce fait, nous avons essayé l'action du régime mixte chez de tels malades, et nous avons constaté, avec beaucoup d'autres auteurs, son heureux résultat. Puis, toujours dans l'idée qu'il faut assurer au mieux l'élaboration des albumines, nous avons combiné le régime mixte avec l'emploi systématique des ferments digestifs, et nous avons obtenu par là les meilleurs effets, aussi bien en ce qui touche l'albuminurie même, que relativement à l'état général du malade. Nous pensons donc que cette méthode mérite d'être étudiée, et, sans tirer de conclusions définitives des cas que nous avons observés, nous espérons que, dans un avenir prochain, des recherches nouvelles nous permettront de confirmer ces premiers résultats et montreront le bénéfice que tirent les albuminuriques de l'emploi de ferments digestifs.

Enfin, nous voulons encore attirer l'attention sur ce fait que la prohibition du blanc d'œuf cru ou peu cuit dans le régime des albuminuriques, est une mesure parfaitement justifiée et non une vue théorique, comme on paraît souvent le croire. L'expérimentation montre en effet, d'une part, la difficulté qu'ont les ferments digestifs à élaborer l'ovalbumine crue, et, d'autre part, la facilité avec laquelle cette albumine passe de l'intestin dans le sang, et du sang dans l'urine, au grand dommage du rein. L'observation clinique confirme entièrement ces faits, et, chez un de nos malades, nous avons vu que l'ingestion gastrique d'ovalbumine, au cours d'une néphrite épithéliale, avait agi de façon très toxique, puisqu'elle détermina une baisse énorme de la diurèse, une augmentation de l'albumine et des œdèmes considérables, dont le malade s'est remis difficilement.

Médication opothérapique par la pulpe fraîche de rein de porc.

(Nos 74, 95.)

Elle a été beaucoup employée dans ces deux dernières années et l'on peut se faire une idée très nette de sa valeur en compulsant les résultats obtenus : les uns sont très heureux, d'autres peuvent être considérés comme des insuccès ou même comme des désastres. De cet ensemble de résultats que nous allons brièvement résumer nous avons pu tirer une conclusion sur la valeur thérapeutique de la méthode.

Les *résultats favorables* ont été publiés par le professeur Renault, par M. Choupin, MM. Page et Dardelin, etc., et les conclusions de M. Renault ne contiennent aucune restriction, aucune contre-indica-

tion. Cette médication, d'après ses dires, conviendrait à toutes les néphrites.

La macération de rein, dit-il, appliquée aux malades atteints d'insuffisance urinaire, constitue l'une des médications les plus actives et les plus efficaces qu'on ait proposées jusqu'alors. Mieux que n'importe quel moyen connu, elle ouvre le rein annulé par l'œdème anémique. Elle le fait rapidement et sûrement, même alors que son emploi n'a pas été précédé de la déplétion rénale obtenue par une application de sangsues au triangle de J.-L. Petit. Elle exerce avec rapidité des effets diurétiques intenses. Quand elle est prolongée suffisamment, elle ramène l'émission urinaire à la normale et elle l'y maintient. Cette méthode a, sur la plupart des autres, cet avantage qu'elle réduit sûrement l'albumine émise par le rein insuffisant, tout en remettant celui-ci en pleine activité; elle peut même faire disparaître l'albumine pendant de longues périodes et pourrait, en conséquence, avoir des chances de favoriser, par le repos fonctionnel prolongé, la restauration des épithéliums rénaux d'ordre glandulaire. dans les cas assez nombreux où une telle restauration est possible.

Cette médication, ajoute le professeur Renault, peut bien, soit dès son introduction, soit par son accumulation dans l'organisme, provoquer des petits accidents subtoxiques (prurit, urticaire, miliaires, crises sudorales, et au bout de quelques jours un peu d'embarras gastrique), mais, à part cela, elle n'a jamais déterminé d'accidents réels. Elle a, au contraire, exercé son action de désintoxication de façon progressive et régulière à peu près sans incident. L'hypertension artérielle, le bruit de galop, la tendance du cœur à la dilatation passive ont toujours rétrogradé sous son influence, pourvu que cette dernière ait été maintenue suffisamment prolongée.

Aussi le professeur Renault se croit-il en droit de conclure, que la macération de rein constitue une méthode thérapeutique qu'il faut introduire dans l'usage courant et même mettre en jeu, dès le début, dans toutes les néphrites.

Certains résultats défavorables ont été constatés, cependant, dont nous pouvons tirer quelques contre-indications à l'emploi de cette méthode qui, si elle donnait constamment tous les résultats signalés par le professeur Renault, devrait être employée dans tous les cas.

Il faut dire, tout d'abord, que les malades ont une répugnance souvent invincible à prendre cette médication et qu'ils ont des vomissements presque immédiats. D'autres, qui ont pu absorberla macération, présentent assez vite des phénomènes d'intoxication générale, qui obligent à en cesser l'emploi. Enfin et surtout, nous avons constaté

des malades dont l'albuminurie a été augmentée, d'autres dont la quantité d'urine a été singulièrement restreinte ; enfin nous avons observé, avec le professeur Gilbert, trois cas dans lesquels des accidents urémiques mortels ont apparu après l'emploi de la macération de reins de porc et semblent avoir été déterminés par cette médication.

Les premières conclusions que nous avions tirées de nos observations c'est que la pulpe rénale fraîche doit être réservée pour certains faits spéciaux, ceux dans lesquels il n'y a pas de troubles de la perméabilité rénale, c'est-à-dire certaines néphrites subaiguës à prédominance épithéliale, les néphrites chroniques albumineuses simples, les néphrites hydropigènes.

C'est au cours des néphrites chroniques urémigènes que les accidents graves relatés se sont produits; aussi déconseillons-nous, dans de pareils cas, l'emploi de la méthode thérapeutique du professeur Renault.

D'ailleurs, les résultats défavorables constatés sont bien faciles à expliquer d'après certaines constatations expérimentales que nous avons faites avec Rathery. Nous avons montré, en effet, que l'émulsion rénale est très fortement toxique et que l'on peut obtenir très facilement la mort des animaux auxquels on administre cette préparation à dose suffisante. Rien donc de surprenant à ce que, dans les cas où il existe de l'imperméabilité rénale, les accidents toxiques graves se produisent avec une dose habituellement thérapeutique.

Des constatations ultérieures que nous avons faites avec le Professeur Gilbert, nous ont amené à pouvoir affirmer — en nous basant sur une série d'expérimentations — que la macération de rein contient des substances toxiques et surtout néphrotoxiques mélangées à d'autres substances qui sont, au contraire, excito-rénales. Il est facile, dans ces conditions, de se rendre compte des résultats si différents qu'on a pu constater : certains malades sont capables de neutraliser ou d'éliminer les substances toxiques et présentent d'heureux effets produits par les substances excito-secrétoires, tandis que ceux dont les reins sont imperméables et dont l'organisme est déjà très intoxiqué présentent rapidement des accidents graves.

Une fois ces constatations faites, nous avons cherché à neutraliser dans la macération de reins les produits toxiques, afin de ne faire ingérer que les substances utiles. Nous y sommes arrivés méthodiquement de la façon suivante : après une série d'essais dans divers sens, nous avons vu que, si nous faisions agir sur la macération de rein du suc gastrique artificiel, nous détruisions les substances toxiques, ce dont il est facile de se rendre compte par l'expérimentation, puisque

la dose qui, avant toute digestion, est mortelle pour un animal, peut être doublée ou triplée sans provoquer aucun accident après digestion, chez un animal de même poids et de même espèce; il est même facile de s'assurer par des expériences qu'il serait trop long de rapporter, que cette macération rénale ainsi modifiée, et qui n'est plus toxique, neutralise très bien, en revanche, les poisons d'origine rénale.

Nous avons donc pu obtenir ainsi, une pulpe rénale active et dont l'administration est sans danger. Aussi n'hésitons-nous pas maintenant à en administrer à nos différents malades atteints de néphrite, qu'elle qu'en soit la nature.

Les résultats que nous avons obtenus sont encourageants, car, d'une part, nous avons, à plusieurs reprises, atténué les accidents de l'urémie menaçante, et, d'autre part, dans certains cas de néphrite hydropigène, nous avons obtenu de réelles améliorations.

Il est inutile, d'ailleurs, de faire ingérer la valeur de plusieurs reins dans les vingt-quatre heures; il suffit d'en prendre un, et même on peut n'employer que la substance corticale, qui seule est active.

Ainsi comprise, l'opothérapie rénale est appelée, croyons-nous, à rendre de grands services; sans doute, nous ne voulons pas dire que l'on pourra attendre d'elle des guérisons inespérées, de véritables résurrections, comme certains auteurs en ont publié des cas, mais il suffit que ce soit une médication vraiment active, surtout quand elle est employée avant que les accidents urémiques soient définitivement installés, pour que tout médecin apprenne à l'utiliser[1].

Indications de l'intervention chirurgicale au cours des Néphrites.
(N° 95.)

Peut-on tirer, des documents chirurgicaux accumulés dans les dernières années, des règles de conduite concernant les indications de l'intervention opératoire au cours des néphrites? Nous pensons qu'à l'heure actuelle il serait prématuré d'indiquer une règle absolue de conduite, mais nous croyons cependant que déjà se dégagent une série d'indications.

Tout d'abord en ce qui concerne les *néphrites aiguës* médicales, on doit réserver les opérations pour des cas très spéciaux et, somme toute.

(1) Nous faisons toutes nos réserves au sujet de l'opothérapie par les viscères de porc employés à l'état frais. Le Professeur Debove, faisant remarquer que ces organes sont fréquemment tuberculeux a montré le danger de leur emploi, au point de vue de l'infection tuberculeuse.

peu nombreux. M. Dufour, qui a cherché à préciser les indications de cette intervention, pense qu'il est une variété de néphrite aiguë dans laquelle la possibilité d'un traitement chirurgical doit être envisagee: c'est la variété nommée *diapédétique* par MM. Cornil et Brault. Cette forme de néphrite est facile à reconnaître, parce que l'examen du dépôt urinaire montre toujours des leucocytes plus ou moins nombreux. Mais il ne faut opérer que les cas dans lesquels la diapédèse dépasse le but et a tendance à évoluer vers la formation d'abcès miliaires : il faut, pour s'en rendre compte, évaluer, par un examen quotidien, la quantité approximative de la leucocytose rénale et ne pas hésiter à recourir à l'intervention chirurgicale, conclut M. Dufour, si, en même temps que la leucocytose augmente, les phénomènes généraux dépendant de l'urémie ou de l'infection ne régressent pas.

Une autre indication d'intervenir, au cours des néphrites aiguës, nous semble fournie par l'anurie, quand elle résiste aux traitements médicaux. Sans doute, il y a des cas d'anurie par néphrite qui ne s'accompagnent d'aucun symptôme urémique; il ne faut pas alors intervenir : on surveille simplement les malades en leur mettant en œuvre la médication diurétique, mais si, malgré tout, l'anurie persiste et se complique de petits symptômes urémiques, il ne faut pas attendre plus longtemps et pratiquer la néphrotomie qui, dans ces cas, semble l'opération de choix.

Au cours des néphrites chroniques, nous repoussons l'intervention faite au début de la néphrite et destinée à guérir les lésions rénales. Les observations publiées à ce sujet ne sont pas assez probantes pour entraîner notre conviction et, de plus, la néphrite n'est pas une maladie d'emblée du rein; c'est la conséquence d'une intoxication ou d'une infection de tout l'organisme évoluant d'une façon lente et chronique. Enlever la capsule du rein ne pourra pas empêcher que la toxi-infection continue et produise les mêmes effets morbides sur le rein. D'ailleurs, les autopsies des malades qui avaient été améliorés par la décortication rénale montrent que la néphrite chronique avait continué à évoluer. *Nous devons donc envisager les interventions chirurgicales, non pas comme destinées à guérir la néphrite, mais comme ayant pour but de combattre certains accidents.*

L'hématurie en particulier, quand elle est rebelle à tout traitement et quand, par son abondance, elle occasionne l'affaiblissement du malade, nécessite une intervention chirurgicale. Après avoir reconnu cliniquement quel est le rein qui saigne, on l'abordera chirurgicalement et on ne fera pas — d'emblée tout au moins — la néphrectomie;

on tentera une simple néphrotomie qui, le plus souvent, comme l'a montré M. Pousson, arrête l'hémorragie.

La **néphralgie**, quand elle donne lieu à des crises très douloureuses, entraînant une dépression générale de l'organisme, meritera d'être traitée chirurgicalement. Le plus souvent, la néphrolyse sera suffisante; si le rein est déplacé, on lui fera subir la décortication et on pratiquera la néphropexie.

Les **accidents de la néphrite hydropigène** nous paraissent beaucoup moins du ressort de la chirurgie. Nous avons été frappé, en étudiant les différentes statistiques, de constater que les cas malheureux concernaient surtout les malades présentant de l'anasarque et de l'hydropisie des séreuses, et nous croyons que, dans des cas semblables, il faut s'abstenir de toute intervention.

Les **accidents urémiques des néphrites chroniques** peuvent, au contraire, être traités chirurgicalement, tout au moins dans certains cas. Mais à quel moment doit-on intervenir? Tel est le point délicat. Nous croyons, pour notre part, que l'indication d'opérer est fournie surtout par les poussées d'œdème ou de congestion rénale au cours de la néphrite chronique urémigène.

Dans ces cas, on voit les urines devenir très rares, très riches en albumine, en cylindres, en hématies et en cellules de toutes sortes. Quelquefois, sous l'influence d'une saignée locale ou générale, sous l'influence des diurétiques rénaux ou cardiaques, le cours normal des urines recommence et les accidents urémiques cessent. Mais il arrive toujours un moment où ces médicaments sont impuissants, ou tout au moins n'ont d'action que juste au moment où ils sont appliqués : les accidents urémiques guettent alors le malade. C'est à ce moment que la décortication rénale simple ou bilatérale peut — pour un temps tout au moins — rétablir le cours des urines et éloigner l'échéance des accidents urémiques.

En somme, il faut se garder d'opérer toutes les néphrites, comme certains chirurgiens auraient tendance à le faire; mais l'intervention chirurgicale réservée à quelques cas bien spéciaux et encore très rares est capable de rendre des services et le médecin doit savoir la prescrire à temps.

TABLE DES MATIÈRES

PREMIÈRE PARTIE

PATHOLOGIE DES DIVERS APPAREILS ET PATHOLOGIE GÉNÉRALE

DEUXIÈME PARTIE

LE FOIE

TROISIÈME PARTIE

LE REIN

HISTOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE
EXPÉRIMENTATION
CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

58 759. — Imprimerie Lahure, 9, rue de Fleurus, à Paris.